

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 3 月 18 日 (18.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/022551 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 307/68,
307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06,
413/06, A61K 31/341, 31/343, A61P 3/06, 3/10, 1/14,
1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00,
15/00, 5/48, 25/02, 27/02, 43/00府 豊中市 上新田 1 丁目 1 4-3 0-A 1 0 3 Osaka
(JP). 深津 考司 (FUKATSU, Kohji) [JP/JP]; 〒651-1212
兵庫県 神戸市 北区 筑紫が丘 5 丁目 8-4 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011308

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 4 日 (04.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

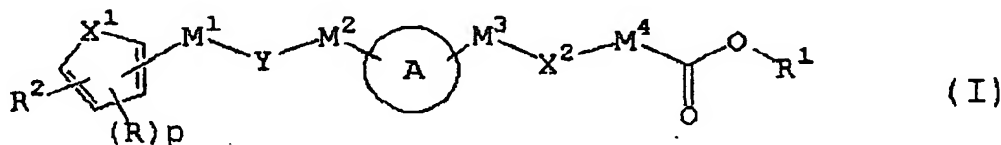
(30) 優先権データ:
特願2002-261873 2002 年 9 月 6 日 (06.09.2002) JP
特願2003-185241 2003 年 6 月 27 日 (27.06.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区 道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GII, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 濱村 和雅
(HAMAMURA, Kazumasa) [JP/JP]; 〒666-0005 兵庫
県 川西市 萩原台東 1 丁目 2 5 Hyogo (JP). 佐々木
茂和 (SASAKI, Shigekazu) [JP/JP]; 〒630-0245 奈良県
生駒市 北新町 3-3-5 0 1 Nara (JP). 天野 雄一郎
(AMANO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒533-0022 大阪府 大阪市
東淀川区 菅原 7 丁目 1-1 9-8 0 2 Osaka (JP). 坂本
潤一 (SAKAMOTO, Junichi) [JP/JP]; 〒560-0085 大阪添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FURAN OR THIOPHENE DERIVATIVE AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: フランまたはチオフェン誘導体およびその医薬用途

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) [wherein R represents an optionally substituted hydrocarbon group or optionally substituted heterocyclic group; p is 0, 1, or 2, provided that when p is 2, then the R's may be the same or different; R¹ represents hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group; R² represents an optionally substituted aromatic group; ring A represents an optionally substituted monocyclic aromatic ring or optionally substituted bicyclic aromatic fused ring; X¹ represents oxygen or sulfur; X² represents a bond, oxygen, or -S(O)n- (n is 0, 1, or 2); Y represents a bond, oxygen, -S(O)m-, -C(=O)-N(R³)-, or -N(R³)-C(=O)- (R³ represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, or an optionally substituted heterocyclic group and m is 0, 1, or 2); M¹, M², and M³ may be the same or different and each independently represents a bond or an optionally substituted divalent aliphatic hydrocarbon group; and M⁴ represents an optionally substituted divalent aliphatic hydrocarbon group] or a salt of the compound. They are useful as a preventive/therapeutic agent for abnormal lipid metabolism, arteriosclerotic diseases, secondary diseases thereof, diabetes, etc.

/続葉有/

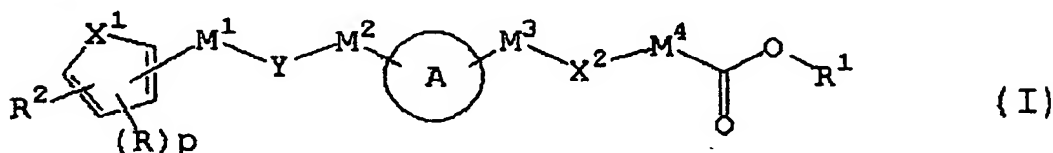
BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/022551 A1



(57) 要約:

脂質代謝異常症、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症、糖尿病などの予防・治療剤として有用な、式



[式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは0、1または2を示し、pが2である場合、各Rは同一または異なってもよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R²は置換されていてもよい芳香族基を示し、環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、X¹は酸素原子または硫黄原子を示し、X²は結合手、酸素原子または-S(O)_n-（ここで、nは0、1または2を示す）を示し、Yは結合手、酸素原子、-S(O)_m-、-C(=O)-N(R³)-または-N(R³)-C(=O)-（R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す）を示し、M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩を提供する。

明細書

フランまたはチオフェン誘導体およびその医薬用途

5 技術分野

本発明は、優れた血中脂質代謝改善作用および血糖低下作用を有し、脂質代謝異常症、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、糖尿病、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用な新規フランまたはチオフェン誘導体などに関する。

10

背景技術

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（Peroxisome Proliferator Activated Receptor: PPAR）は1990年に、脂肪分解に関与する細胞内小器官であるペルオキシソームを増加させる作用を仲介するタンパク質としてクローニングされた受容体であり（「Nature」、1990年、347、p. 645）、エストロゲン、甲状腺ホルモンおよび脂溶性ビタミンなどをリガンドとする核内受容体と同族の転写因子である。PPARにおいてはこれまでにPPAR α 、PPAR δ およびPPAR γ の3種のサブタイプが同定されている。PPAR α は肝臓、心臓、腎臓、副腎、消化管、骨格筋に、PPAR γ は免疫系臓器、大腸、小腸、副腎、脂肪細胞に主に発現しており、PPAR δ は組織特異性なく普遍的に発現していることが知られている。いずれのPPARもレチノイドXレセプター（RXR）と安定なヘテロ二量体を形成して標的遺伝子の特異的DNA認識配列（PPRE）に結合し制御を行う。

25 PPAR α 作動薬はリポタンパク質リパーゼの増加（「EMBO Journal」、1996年、15、p. 5336）とアポC-IIIの発現を抑制（「Journal of Clinical Investigation」、1995年、95、p. 705）してトリグリセリド-リッチリポタンパク質の異化を促進させる。また、肝臓、筋肉、脂肪、小腸などで各組織に特異的な脂肪酸転送タンパクと結合タンパクが誘導され

(「Journal of Biological Chemistry」、1998年、273、p. 16710)、遊離脂肪酸の取り込みを促進させる。さらに、ミトコンドリアおよびペルオキシソームに局在する脂肪酸 β 酸化酵素を強力に亢進させる(「Journal of Biological Chemistry」、1998年、273、p. 5678)。また、PPAR α はヒトにおいてアポA-I遺伝子を正に調節することが報告されている(「Journal of Biological Chemistry」、1994年、269、p. 31012)。これらの結果としてPPAR α 作動薬は、血中からのトリグリセリド消失を促進することに加え、トリグリセリド合成および超低密度リポタンパク質の分泌を抑制して血清トリグリセリドを低下させるとともに、血中高密度リポタンパク質を増加させて、血中脂質組成を改善させる。PPAR α 作動薬としてはフィブラート系薬剤として知られている脂質低下薬がすでに臨床で用いられており、PPAR α 作動薬が高脂血症等の予防および／または治療薬として有用であることを明らかにしている。また、PPAR α 作動薬が有する生理作用としては、肝臓と小腸でATP産生系の最終段階である酸化的リン酸化を阻害する脱共役タンパクのひとつUCP2 (uncoupling protein-2) を誘導する作用が判明しており(「Biochemical and Biophysical Research Communications」、1999年、257、p. 879および「Biochimica et Biophysica Acta」、2001年、1530、p. 15)、骨格筋においてもUCP-3 (uncoupling protein-3) を誘導する事が知られていることから(「FASEB Journal」、2001年、15、p. 833)、エネルギー消費の亢進による抗肥満作用やインスリン抵抗性改善作用(「Diabetes」、2001年、50、p. 411)が期待される。さらに、PPAR α はヒト大動脈平滑筋細胞において発現し、PPAR α 作動薬はIL-1 β 刺激によるIL-6の誘導を抑制すること(「Nature」、1998年、393、p. 790)や、TNF- α やIL-1 β による血管内皮細胞のVCAM-1発現を抑制すること(「Circulation」、1999年、99、p. 3125)が報告されており、炎症過程を伴うアテローム性動脈硬化の形成を抑制することが示唆されている。また、PPAR α 作動薬はSR-BI (scavenger receptor B class I) およびABCA1 (ATP binding cassette

t t e t r a n s p o r t e r A 1) の発現を上昇させることが見出されており (「C i r c u l a t i o n」、2000年、101、p. 2411および「N a t u r e M e d i c i n e」、2001年、7、p. 53)、コレステロール逆転送系を亢進させて抗動脈硬化的に働くことが示唆されている。また、
5 小腸でのA B C A 1 発現増強は遊離コレステロールの腸管排泄を促進することから (「J o u r n a l o f C l i n i c a l I n v e s t i g a t i o n」、2001年、108、p. 303)、血清コレステロール低下作用も期待できる。一方、P P A R α 作動薬によりマウスのフィブリノーゲンの血清レベルが低下するという報告がなされ (「B l o o d」、93、1999年、p. 2991)、血栓形成を抑制することによってブ
10 ラーク形成後の心血管イベントを抑制する可能性を示している。

P P A R δ (P P A R β あるいはヒトの場合N U C 1とも称される) の内因性リガンド候補として長鎖脂肪酸やカルパプロスタサイクリンが挙げられる。P P A R δ は普遍的に発現しているが、特に発現が強いのは腸、腎臓、心臓である。
15 P P A R δ 選択的作動薬はマクロファージ、線維芽細胞、腸管細胞においてアポA-I 依存的なコレステロール搬出を促進し、肥満アカゲザルにおいて血中の高密度リポタンパクを上昇させ、低密度リポタンパク、空腹時トリグリセリドおよび空腹時インスリンを低下させることが (「P r o c e e d i n g s o f t h e N a t i o n a l A c a d e m y o f S c i e n c e s o f t h e U n i t e d S t a t e s o f A m e r i c a」、2001年、98、p. 53
20 06)、d b / d b マウスにおいてH D L - C 増加作用を示すこと (「F E B S l e t t e r s」、2000年、473、p. 333) が報告されている。したがって、P P A R δ の作動薬は、血中脂質組成改善薬となり得ると考えられ、動脈硬化進展抑制あるいは治療薬となる可能性があり、さらに、シンドロームXのリスク要因を軽減し虚血性心疾患等の発症を予防する薬剤となる可能性がある。
25 また、P P A R δ の作動薬はグリア細胞の分化・増殖を誘導することが知られている (「M o l e c u l a r a n d C e l l u l a r B i o l o g y」、2000年、20、p. 5119および「G l i a」、2001年、33、p. 191)。さらに、P P A R δ 作動薬は、マウス前駆脂肪細胞の分化促進作用を示すこと (「J o u r n a l o f B i o l o g i c a l C h e m i s t r y」、1999年、274、p. 21920; 「J o u r n a l o f B i o l o g i c a l

Chemistry」、2000年、275、p. 38768；「Journal of Biological Chemistry」、2001年、276、p. 3175）；ラットおよびヒト骨格筋細胞のUCP-2およびUCP-3発現促進作用を示すこと（「Journal of Biological Chemistry」2001年、276、p. 10853および「Endocrinology」、2001年、142、p. 4189）；高浸透圧ストレスによる腎髄質細胞死を抑制すること（「Journal of Biological Chemistry」、2002年、277、p. 21341）が報告されている。さらに、PPAR δ が、大腸癌（「Cell」、1999年、99、p. 335および「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」、2001年、98、p. 2598）、妊娠時の着床（「Genes and Development」、1999年、13、p. 1561）、破骨細胞における骨吸収作用（「Journal of Biological Chemistry」、2000年、275、p. 8126）、炎症におけるアポトーシス（「Genes and Development.」、2001年、15、p. 3263）、脳における2型アシル-CoA合成酵素の制御（「Journal of Biological Chemistry」、1999年、274、p. 35881）と関連することが報告されている。またPPAR δ 作動薬について、国際公開第92/10468号パンフレットにアテローム硬化症の予防、治療薬としての使用が、国際公開第97/28115号パンフレットに糖尿病治療薬、抗肥満薬としての使用が開示されている。

PPAR γ は脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR γ については、近年、プロスタグランジンD₂の代謝物である15-デオキシ- $\Delta^{1,2,4}$ -プロスタグランジンJ₂がPPAR γ の内因性リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬がPPAR γ のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した（「Cell」、1995年、83、p. 803；「Journal of Biological Chemistry」、1995年、270、p. 12953；「Journal of Medicinal Chemistry」、1996年、39、p.

655)。さらに、最近、①ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞にPPAR γ が発現し、PPAR γ リガンドの添加によってその増殖が停止すること（「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」、1997年、94、p. 237）、②インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンスステロイド抗炎症薬がPPAR γ リガンド活性を持つこと（「Journal of Biological Chemistry」、1997年、272、p. 3406）、③活性化されたマクロファージでPPAR γ が高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること（「Nature」、1998年、391、p. 79）、④PPAR γ リガンドが、単球による炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6）の産生を抑制すること（「Nature」、1998年、391、p. 82）などが判明している。

PPAR受容体結合剤としては、例えば国際公開第00/64876号パンフレット、国際公開第02/144291号パンフレット、国際公開第01/79197号パンフレット、国際公開第00/23442号パンフレット、国際公開第99/46232号パンフレット、特開2001-261612号公報、国際公開第01/92201号パンフレット、国際公開第00/75103号パンフレット、国際公開第01/60807号パンフレット、米国特許出願公開第2002/0037911号明細書、米国特許第6369055号明細書、米国特許出願公開第2002/0022656号明細書、国際公開第97/28149号パンフレット、米国特許出願公開第US2002/0042441号明細書、国際公開第01/00603号パンフレット、国際公開第02/18355号パンフレット、国際公開第02/16331号パンフレット、国際公開第02/16332号パンフレット、国際公開第01/16120号パンフレット、国際公開第97/36579号パンフレット等の開示されている。

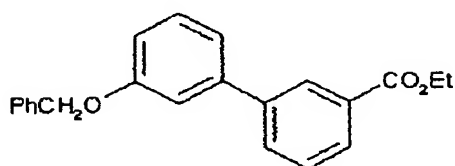
最近、膵臓に発現するG蛋白共役型受容体GPR40に遊離脂肪酸が作用することにより、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌が促進されることが明らかにされた（「Nature (advance online publication)」、2003年2月23日、

doi:10.1038/nature01478)。

一方、フランまたはチオフェン構造を有する化合物としては、下記文献に記載の化合物等が知られている。

5

国際公開第00/23442号パンフレットには、PPARリガンド受容体結合剤として、式



10 [式中、 $R^{2\ 1}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ、C1～4アルキルチオ、ニトロ、 $NR^{2\ 4}R^{2\ 5}$ (基中、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 5}$ はそれぞれ独立して、C1～4アルキルを表わす。)、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、炭素環またはヘテロ環 (炭素環およびヘテロ環は、C1～4アルキル、C1～4アルコキシ、ハロゲン原子またはトリフルオロメチルから選ばれる基で置換されていてもよい。) を表わし、

15

$R^{2\ 2}$ は水素原子、C1～8アルキル、ハロゲン原子、C1～4アルコキシ、C1～4アルキルチオ、ニトロ、 $NR^{2\ 4}R^{2\ 5}$ (基中、 $R^{2\ 4}$ および $R^{2\ 5}$ はそれぞれ独立して、C1～4アルキルを表わす。)、シアノ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメチルオキシを表わし、

20

$R^{2\ 3}$ は水素原子またはC1～4アルキルを表わし、

$X^{2\ 1}$ は-N-または-CH-を表わし、

$X^{2\ 2}$ および $Y^{2\ 0}$ はそれぞれ独立して、-O-、-S-または- $NR^{2\ 6}$ - (基中、 $R^{2\ 6}$ は水素原子またはC1～4アルキルを表わす。) を表わし、

$Z^{2\ 0}$ は-O-または-S(O) p' - (基中、 p' は0、1または2を表わす。) を表わし、

25

$R^{2\ 7}$ および $R^{2\ 8}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキルを

表わすか、あるいはそれらが結合する炭素原子と一緒に、C 3～7シクロアルキレンを表わし、



は炭素環またはヘテロ環を表わし、

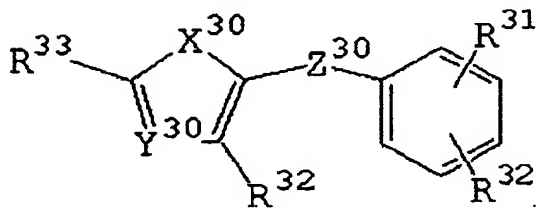


は二重結合または三重結合を表わし、

q および r はそれぞれ独立して、1～3を表わす。]

で示される化合物、それらの非毒性塩及びそれらの水和物が記載されている。

特開平01-143856号公報には



[式中、 X^{30} は $-C(R^{34})=$ または $-N=$ 、

Y^{30} は $-C(R^{34})=N-$ 、 $-N=C(R^{34})-$ 、 $-C(R^{34})=C(R^{34})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^{34})-$ 、

Z^{30} は $-(CH_2)_{n'}O-$ 、 $-(CH_2)_{n'}S-$ 、 $-(CH_2)_{n'}N(R^{34})-$ 、 $-C(=O)N(R^{34})-$ 、 $-(CH_2)_{n'}S(O)-$ 、

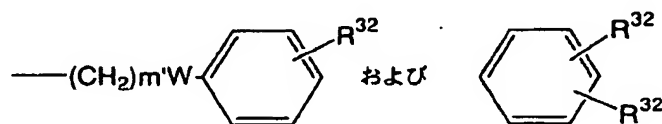
$-(CH_2)_{n'}SO_2-$ 、 $-C(R^{34})=C(R^{34})-$ または $-C\equiv C-$ 、

R^{31} は $-(CHR^{37})_nCOOR^{34}$ 、

n' は、各々、独立して0～5、

R^{32} は、各々、独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノまたはハロゲン、

R^{33} は、



8

Wは結合であるかまたは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{3,4})-$ 、

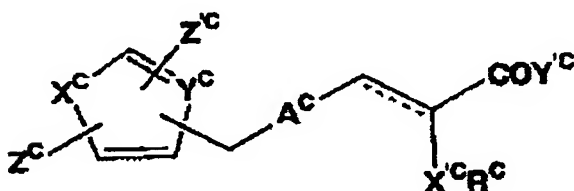
m' は1～15、

$R^{3,4}$ は、各々、独立して水素または低級アルキル、

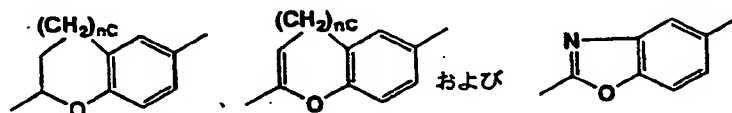
$R^{3,7}$ は水素またはメチルを意味する] (式中の説明は必要な部分を抜粋した)

5 示される化合物、およびその医薬上許容される塩が、抗アレルギーおよび抗炎症剤として開示されている。

特表平05-507920号公報には



10 [式中、 A^C は



はであり; nC は0または1であり;

.....

は結合を表わすかまたは結合を表わさず;

R^C はC1ないしC8アルキル、C3ないしC7シクロアルキル、C3ないしC8アルケニル、C3ないしC8アルキニルフェニル、C7ないしC8フェニルアルキル、C2ないしC8アルカノイル、または、C1ないしC3アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C1ないしC3アルコキシ、フッ素または塩素でモノーまたはジ置換された前記の基の一つであり;

15

X^C は、S、O、 $NR^{2,C}$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=N-$ または $-N=CH-$ であり;

20

$R^{2,C}$ は、水素、C1ないしC3アルキル、フェニルまたはベンジルであり;

Y^C はCHまたはNであり;

Z^C は水素、C1ないしC7アルキル、C3ないしC7シクロアルキル、フェニル、またはC1ないしC3アルキル、トリフルオロメチル、C1ないしC3アル

9

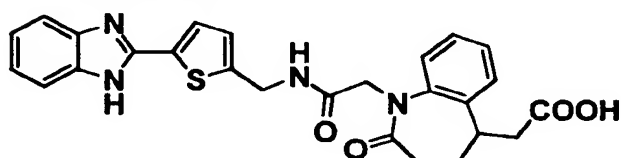
コキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、フッ素または塩素でモノー置換されたフェニルであり；

X⁶ はO、S、SOまたはSO₂ であり；

Y⁶ はヒドロキシ、C1ないしC3アルコキシ等であり；

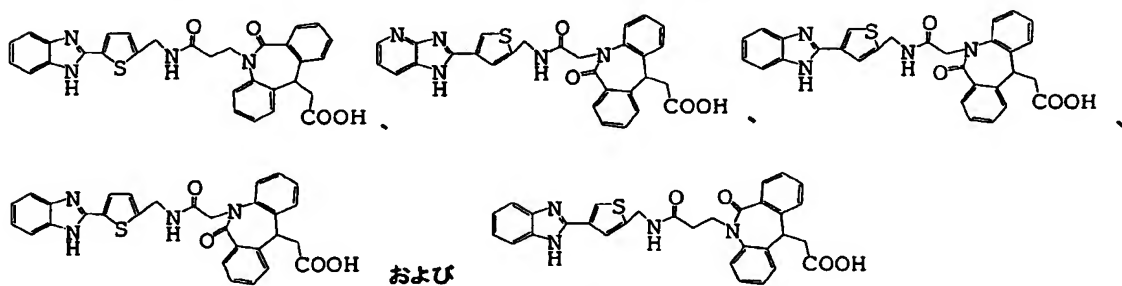
5 Z⁶ は水素またはC1ないしC3アルキルである] で示される化合物が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有していることが記載されている。

国際公開第01/93840号パンフレットには



10 がインテグリン受容体リガンドとして記載されている。

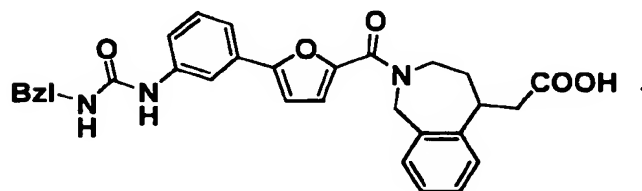
国際公開第01/10847号パンフレットには



がインテグリン受容体リガンドとして記載されている。

15

国際公開第01/23357号パンフレットには

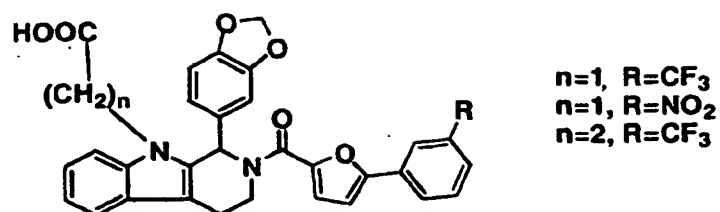


がインテグリン受容体リガンドとして記載されている。

20

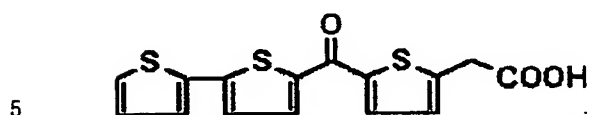
国際公開第01/87038号パンフレットには

10



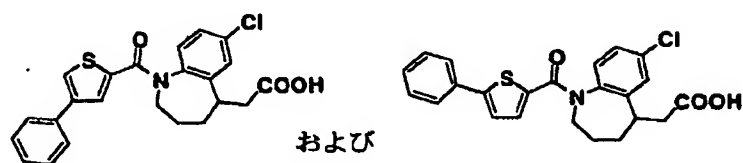
がホスホジエステラーゼ阻害剤として記載されている。

国際公開第 99/6393 号パンフレットには



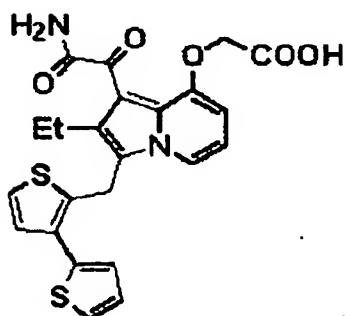
が抗癌剤、転位抑制剤として記載されている。

特開平 09-221476 号公報には



10 が、バゾプレッシン受容体に親和性を有する化合物の原料として記載されている。

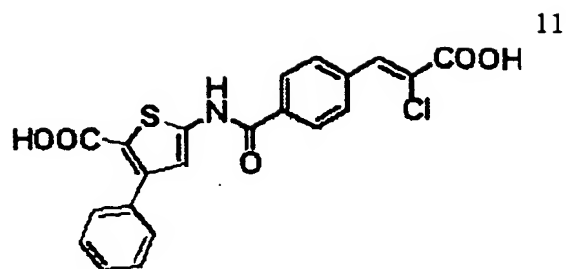
「Journal of Medicinal Chemistry」、1996 年、39、p. 3636 には



が、分泌型ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤として記載されている。

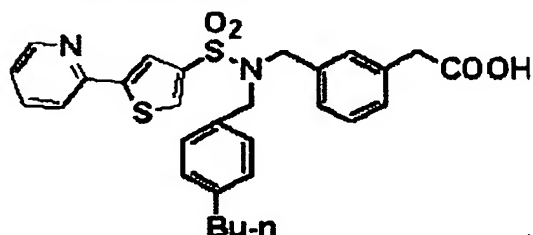
15

国際公開第 01/53267 号パンフレットには



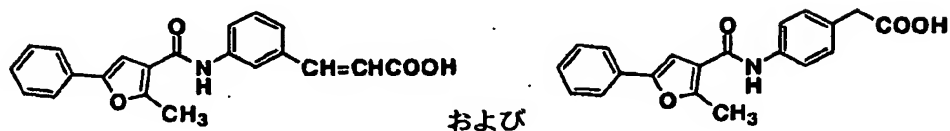
が、トロンボポエチン受容体アゴニストの原料として記載されている。

国際公開第 99/19300 号パンフレットには



が、プロスタグランジンアゴニストとして記載されている。

「CHEMCATS」[online]に



が掲載されている。

PPAR 作動薬として、国際公開第 02/092590 号パンフレットにはフラン誘導体が、国際公開第 02/083616 号パンフレットにはチオフェン誘導体が、国際公開第 02/096893 号パンフレット、国際公開第 02/096894 号パンフレット、国際公開第 02/096895 号パンフレットにはチアゾール誘導体が記載されている。

発明の目的

PPAR に関連する疾患（例えば、脂質代謝異常症、動脈硬化性疾患およびそれらの続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、糖尿病、耐糖能不全など）の予防・治療剤として有用であり、かつ、副作用が少ない等、

医薬として優れた性質を有する新規化合物の開発が望まれている。

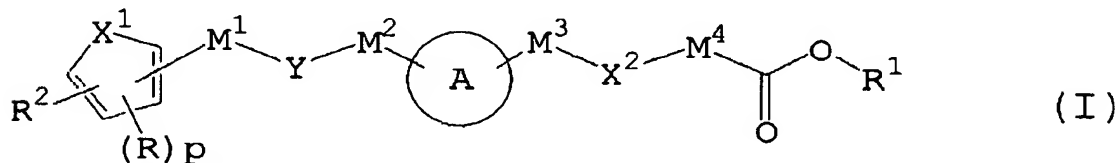
また、これまでGPR40受容体に対する非ペプチド性低分子アゴニストあるいはアンタゴニストは知られておらず、インスリン分泌促進剤や糖尿病などの予防・治療剤として有用なGPR40受容体機能調節作用を有する新規化合物の開発が望まれている。

発明の概要

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記の特異な構造を有するフラン誘導体およびチオフェン誘導体を初めて合成し、これらの化合物が予想外にも、PPARを制御しPPARに関連する病態または疾患に対する優れた予防・治療作用を発揮すること、および優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有しGPR40受容体に関連する病態または疾患に対する優れた予防・治療作用を発揮することを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式(I)



[式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは0、1または2を示し、pが2である場合、各Rは同一または異なってもよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R²は置換されていてもよい芳香族基を示し、環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、X¹は酸素原子または硫黄原子を示し、X²は結合手、酸素原子または-S(O)_n- (ここで、nは0、1または2を示す)を示し、Yは結合手、酸素原子、-S(O)_m-、-C(=O)-N(R³)-または-N(R³)-C(=O)- (R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す)を示し、M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手または置換されてい

もよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、 M^4 は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。(但し、(1) Yが酸素原子または-S(O) m である時、 M^1 は結合手ではなく、(2) Yが結合手であり、かつ M^1 および M^2 のどちらか一方が結合手である時、 M^1 および M^2 の他方は結合手でも、メチレンでもなく、(3) 3-[3-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸、4-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸、5-[4-[(1Z)-2-カルボキシ-2-クロロエテニル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-2-チオフェンカルボン酸、3-[3-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸および4-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸を含まない。)]で表わされる化合物またはその薬理学的に許容され得る塩；

(2) Rが置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである前記(1)記載の化合物；

(3) pが1である前記(1)記載の化合物；

(4) R^1 が水素原子である前記(1)記載の化合物；

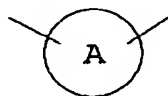
(5) R^2 が置換されていてもよいフェニルである前記(1)記載の化合物；

(6) 環Aが置換されていてもよい単環性芳香環である前記(1)記載の化合物；

(7) 単環性芳香環が単環性芳香族複素環である前記(6)記載の化合物；

(8) 単環性芳香環がベンゼン環またはチアゾール環である前記(6)記載の化合物；

(9) 式



が、式



(式中、環A'はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す)である前記(1)記載の化合物；

(10) X^1 が酸素原子である前記(1)記載の化合物；

5 (11) X^2 が結合手、酸素原子または硫黄原子である前記(1)記載の化合物；

(12) Yが酸素原子または硫黄原子である前記(1)記載の化合物；

(13) Yが $-C(=O)-N(R^3)-$ (R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する)である前記(1)記載の化合物；

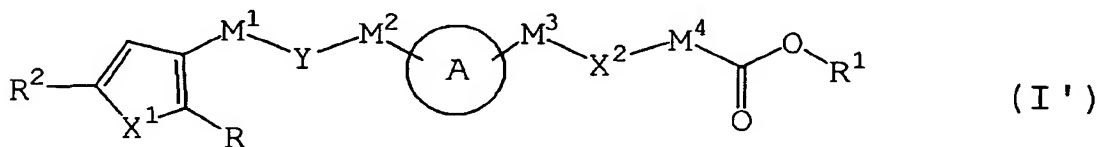
10 (14) R^3 が水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである前記(13)記載の化合物；

(15) M^1 が炭素数3以上のアルキレンである前記(1)記載の化合物；

15 (16) M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なっているてもよく、結合手、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、 M^4 がアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンである前記(1)記載の化合物；

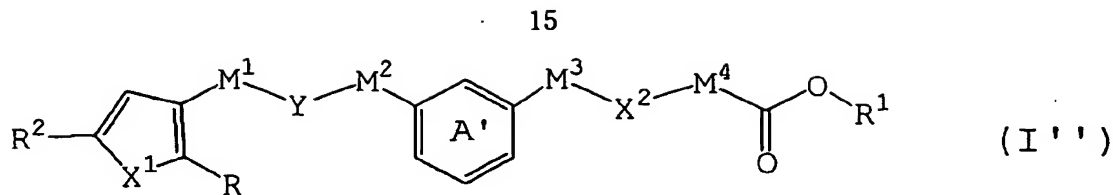
(17) X^2 が酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、nは0、1または2を示す)であり、 M^3 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である前記(1)記載の化合物；

20 (18) 式(I)が



(式中、各記号は前記(1)と同意義を示す)である前記(1)記載の化合物；

(19) 式(I')が



(式中の記号は前記(1)および(9)と同意義を示す)である前記(18)記載の化合物;

(20) X^1 が酸素原子であり、 X^2 が酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、 n は0、1または2を示す)であり、 Y が酸素原子であり、 M^1 が置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレンであり、 M^2 が結合手であり、 M^3 が結合手または置換されていてもよいメチレンであり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである前記(19)記載の化合物;

(21) M^1 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、置換されていてもよいメチレンである前記(20)記載の化合物;

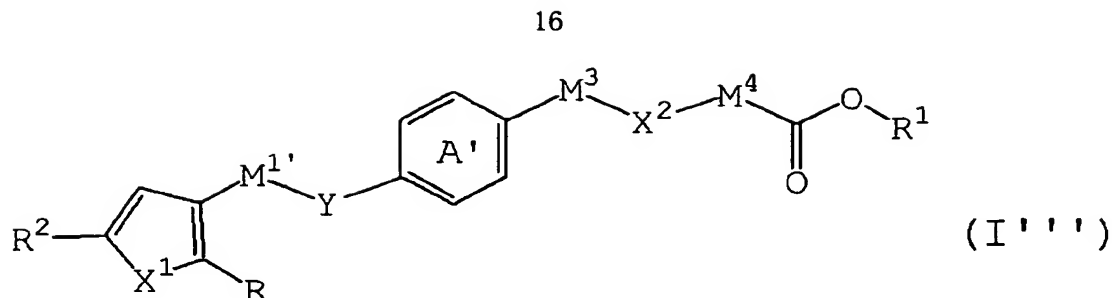
(22) X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、 Y が酸素原子であり、 M^1 が置換されていてもよい n -プロピレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである前記(19)記載の化合物;

(23) 環Aが置換されていてもよい単環性芳香族複素環である前記(18)記載の化合物;

(24) 環Aが置換されていてもよいチアゾール環または置換されていてもよいオキサゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、 Y が酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、 n は0、1または2を示す)であり、 M^1 が置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである前記(18)記載の化合物;

(25) 環Aが置換されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、 Y が $-S-$ であり、 M^1 が置換されていてもよいメチレンまたは置換されていてもよい n -プロピレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである前記(18)記載の化合物;

(26) 式(I')が



(式中、 $M^{1'}$ は炭素数 3 以上のアルキレンを示し、他の記号は前記 (1) および (9) と同意義を示す) である前記 (18) 記載の化合物；

(27) R が置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、p が 0 または 1 であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、環 A が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手または酸素原子であり、Y が酸素原子または $-C(=O)-N(R^3)-$ (ここで、 R^3 は水素原子、アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する) であり、 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手またはアルキレンであり、 M^4 がアルキレンである前記 (1) 記載の化合物；

(28) R が置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、p が 0 または 1 であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、環 A が置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手または $-S(O)_n-$ (ここで、n は 0、1 または 2 を示す) であり、Y が酸素原子または $-C(=O)-N(R^3)-$ (ここで、 R^3 は水素原子、アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する) であり、 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手またはアルキレンであり、 M^4 がアルキレンである前記 (1) 記載の化合物；

(29) 前記 (1) 記載の化合物のプロドラッグ；

(30) 前記 (1) 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

(31) 前記 (1) 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる核内受容体 PPAR 制御剤；

(32) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる核内受容体PPARに関連する疾患の予防または治療剤；

(33) 核内受容体PPARに関連する疾患が脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全である前記(32)記載の予防または治療剤；

(34) 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパクーコレステロール低下剤または動脈硬化巢の進展抑制剤である前記(30)記載の医薬；

(35) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるGPR40受容体機能調節剤；

(36) インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤である前記(35)記載の剤；

(37) 糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性または癌の予防または治療剤である前記(35)記載の剤；

(38) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする核内受容体PPARの制御方法；

(39) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする核内受容体PPARに関連する疾患の予防または治療方法；

(40) 核内受容体PPARに関連する疾患が脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全である前記(39)記載の方法；

(41) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高密度リポタンパクーコレステロール上昇、トリグリセリド低下、低密度リポタンパクーコレステロール低下または動脈硬化巢の進

展抑制方法；

(42) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするGPR40受容体機能の調節方法；

5 (43) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするインスリン分泌調節、血糖低下または膵β細胞保護方法；

10 (44) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防または治療方法；

15 (45) 核内受容体PPAR制御剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

(46) 核内受容体PPARに関連する疾患の予防または治療剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

20 (47) 脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全の予防または治療剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

(48) 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパクーコレステロール低下剤または動脈硬化巣の進展抑制剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

25 (49) GPR40受容体機能調節剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

(50) インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵β細胞保護剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

(51) 糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨

減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防または治療剤を製造するための前記（１）記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；などに関する。

5

以下、各記号の定義を説明する。

Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

10 Rで示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式－脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基などが挙げられる。これらの炭化水素基の炭素数は、好ましくは１ないし１５である。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数１ないし１５の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル等が挙げられる。

15 アルキルの好適な例としては、炭素数１ないし１０のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、１，１-ジメチルブチル、２，２-ジメチルブチル、３，３-ジメチルブチル、２-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが
20 挙げられ、中でも炭素数１～４のアルキル（特に、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル）が好ましい。

アルケニルの好適な例としては、炭素数２ないし１０のアルケニル、例えばエテニル、１-プロペニル、２-プロペニル、２-メチル-１-プロペニル、１-ブテニル、２-ブテニル、３-ブテニル、３-メチル-２-ブテニル、１-ペン
25 テニル、２-ペンテニル、３-ペンテニル、４-ペンテニル、４-メチル-３-ペンテニル、１-ヘキセニル、３-ヘキセニル、５-ヘキセニル、１-ヘプテニル、１-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニルの好適な例としては、炭素数２ないし１０のアルキニル、例えばエチニル、１-プロピニル、２-プロピニル、１-ブチニル、２-ブチニル、３-

ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

- 5 脂環式炭化水素基としては、炭素数3ないし12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニルなどが挙げられる。

シクロアルキルの好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシルなどが挙げられ、中でもシクロヘキシルが好ましい。

シクロアルケニルの好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアルケニル、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジエニルの好適な例としては、炭素数4ないし10のシクロアルカジエニル、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

脂環式-脂肪族炭化水素基としては、例えば前記脂環式炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル、シクロアルケニル-アルキル等）が挙げられ、なかでも炭素数4ないし9の脂環式-脂肪族炭化水素基が好ましい。脂環式-脂肪族炭化水素基の好適な例としては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチル

エチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数7ないし13の芳香脂肪族炭化水素基（例、炭素数7ないし13のアラルキル、炭素数8ないし13のアリールアルケニル等）などが挙げられる。芳香脂肪族炭化水素基の好適な例としては、
5 ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなどの炭素数7ないし9のフェニルアルキル；1-ナフチルメチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルメチル、2-ナフチルエチルなどの炭素数11ないし13のナフチルアルキル；スチリルなどの炭
10 素数8ないし10のフェニルアルケニル；2-（2-ナフチルビニル）などの炭素数12ないし13のナフチルアルケニルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基（アリール）としては、炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレ
15 ニル、ビフェニリルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族炭化水素基は、部分的に水素化されていてもよく、部分的に水素化された芳香族炭化水素基としては、例えばテトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

Rで示される「炭化水素基」は、好ましくは、炭素数1ないし10のアルキル、
20 炭素数3ないし10のシクロアルキル、炭素数7ないし13のアラルキル、炭素数6ないし14のアリールなどである。

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環としては、例えば芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

25 芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式芳香族複素環または縮合芳香族複素環が挙げられる。該縮合芳香族複素環としては、例えばこれら5～7員の単環式芳香族複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合し

た環等が挙げられる。芳香族複素環の好適な例としては、フラン、チオフェン、
ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラ
ゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキ
5 サジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、キノリン、キナ
ゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、
ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1
H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピ
リジン、1H-イミダゾピラジン、トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジア
10 ゾールなどが挙げられる。芳香族複素環は、好ましくは5または6員芳香族複素
環、さらに好ましくはフラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラゾール、
オキサゾール、チアゾールなどである。

非芳香族複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、
硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7
員の単環式非芳香族複素環または縮合非芳香族複素環が挙げられる。該非芳香族
15 縮合複素環としては、例えばこれら5～7員の単環式非芳香族複素環と、1ない
し2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環
とが縮合した環等が挙げられる。非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジ
ン、ピロリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモル
ホリン、ヘキサメチレンイミン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イミダゾリジ
20 ン、イミダゾリン、テトラヒドロフラン、アゼパン、テトラヒドロピリジンなど
が挙げられる。

Rで示される炭化水素基および複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の
置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、
25 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；スルホ；シアノ；アジド；ニトロ；ニトロソ；
1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換さ
れていてもよい炭素数1ないし6のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、
イソプロピル、トリフルオロメチルなど)；1ないし3個のハロゲン原子(例、
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数2ないし6の

アルケニル（例、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキニル（例、エチニル、1-プロピニルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数3ないし10のシクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数6ないし14のアリール（例、フェニル、ナフチルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数7ないし13のアラルキル（例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、ホルミル、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアシル、および1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルホニルから選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ；アミジノ；ホルミル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアシル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルホニル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし8のスルフィニル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）でモ

ノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル；カルボキシ；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし8のアルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）；ヒドロキシ；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし5のアルケニルオキシ（例、アリル（allyl）オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数7ないし13のアラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数6ないし14のアリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）；メルカプト；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、トリフルオロメチルチオなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数7ないし13のアラルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）；1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数6ないし14のアリールチオ（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）；オキソ；チオキソなどが挙げられ、好ましくはハロゲン原子（特にフッ素）、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数

1 ないし 6 のアルコキシなどが挙げられる。

5 Rで示される炭化水素基または複素環基が有していてもよい置換基としてのアシルの好適な例としては、例えば 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 2 ないし 8 のアシル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、トリフルオロアセチルなど）などが挙げられる。

10 Rで示される炭化水素基または複素環基が有していてもよい置換基としてのスルホニルの好適な例としては、例えば 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ないし 8 のスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニルなど）などが挙げられる。

15 Rで示される炭化水素基または複素環基が有していてもよい置換基としてのスルフィニルの好適な例としては、例えば 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ないし 8 のスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、p-トルエンスルフィニル、トリフルオロメタンスルフィニルなど）などが
20 挙げられる。

Rで示される炭化水素基または複素環基が有していてもよい置換基としてのホスホノの好適な例としては、例えば環を形成していてもよい（モノーもしくはジ-炭素数 1～4 のアルキル）ホスホノ（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イルなど）などが挙げられる。
25

このうち、Rとしては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキルおよび置換されていてもよいシクロアルキルなどが好ましく、置換基としては、1) ハロゲン原子；2) 1 ないし

3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチルなど）；3）ヒドロキシ；4）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど）などが好ましい。

なかでも、Rとしては、1ないし3個のハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル、炭素数3ないし10のシクロアルキルなどが特に好ましい。

10

pは0、1、2を示す。すなわち、置換基Rは存在しないか、1個または2個存在する。Rが2個存在する場合（pは2）、各Rは同一でも、異なってもよい。

好ましくは、Rは1個存在する（pは1）。

15

R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R^1 における「炭化水素基」は、Rにおける「炭化水素基」と同義であり、中でもエチルなどのアルキル（特に、炭素数1ないし4のアルキル）が好ましい。該炭化水素基は、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であってもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

20

R^1 としては、水素原子が好ましい。

25

R^2 は置換されていてもよい芳香族基を示す。

R^2 における「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基および芳香族複素環基が挙げられ、「芳香族炭化水素基」とは、Rにおける「炭化水素基」の1つとして例示された「芳香族炭化水素基」と同義であり、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。

置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であつてもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なつていてもよい。

5 R^2 における「芳香族複素環基」とは、 R における「複素環基」の1つとして例示された「芳香族複素環基」と同義であり、 R における「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1またはそれ以上であつてもよく、2以上置換する場合、置換基は同一でも異なつていてもよい。

10 R^2 としては、置換されていてもよい、炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）および5または6員芳香族複素環基（好ましくはピリジル、フリル、チエニル）が好ましく、中でも置換されていてもよいフェニルが好ましい。好ましい置換基としては、1）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；2）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチルなど）；3）炭素数6ないし14のアリール（例、フェニルなど）；4）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど）；5）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されて

15

20

もよい炭素数1ないし6のアルキルチオ（例、メチルチオなど）などが挙げられる。

R^2 としては、上記1）～5）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル）または5または6員芳香族複素環基（好ましくはピリジル、フリル、チエニル）がより好ましく、中でも上記1）、2）および4）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニルが特に好ましい。

25

X^1 は酸素原子または硫黄原子を示す。

X^1 は酸素原子が好ましい。

X^2 は結合手、酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、 n は 0、1 または 2 を示す) を示す。

X^2 は結合手、酸素原子または硫黄原子 (n が 0) が好ましい。

5

Y は結合手、酸素原子、 $-S(O)_m-$ 、 $-C(=O)-N(R^3)-$ または $-N(R^3)-C(=O)-$ (R^3 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 m は、0、1 または 2 を示す) を示す。

10 Y としては $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-C(=O)-N(R^3)-$ (R^3 は前記と同意義を示す) が好ましい。

R^3 における「炭化水素基」は、 R における「炭化水素基」と同義であり、メチル、プロピル、ヘプチルなどの脂肪族炭化水素基、ベンジル基などの芳香脂肪族炭化水素基が好ましい。該炭化水素基は、 R における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1 またはそれ以上であってもよく、2 以上置換する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

15 R^3 における「複素環基」は、 R における「複素環基」と同義であり、 R における「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。置換基の位置は、置換可能な位置であればいずれでもよく、1 またはそれ以上であってもよく、2 以上置換する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

20 R^3 としては、好ましくは水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリールなどが挙げられ、置換基としては、1) ハロゲン原子；2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチルなど)；3) ヒドロキシ；4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、

ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシなど)などが好ましい。

なかでも、 R^3 としては、水素原子、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキルなどが特に好ましく、水素原子がとりわけ好ましい。

環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、置換されていてもよい単環性芳香環が好ましい。

環Aにおける「単環性芳香環」とは、環を構成する原子としては炭素原子以外にヘテロ原子(例えば酸素原子、窒素原子、硫黄原子など)を含んでいてもよく、しかも芳香族性である環のことであり、ベンゼンおよび、例えばフラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールなどの単環性芳香族複素環が挙げられ、中でもベンゼン、チアゾールおよびオキサゾールなどが好ましく、ベンゼンおよびチアゾールが特に好ましい。当該単環性芳香環はRにおける「炭化水素基」および「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基など、好ましくは炭素数1~6のアルキル、炭素数1~6のアルコキシで置換されていてもよい。環Aにおける芳香環は、これら置換基で1または2以上置換されていてもよい。置換基はもちろん、芳香環の置換可能な位置と結合する。

環Aにおける「2環性芳香族縮合環」とは、2つの環が縮合して得られる芳香族性を示す環であり、各環を構成する原子としては炭素原子以外に、ヘテロ原子(例えば酸素原子、窒素原子、硫黄原子など)を含んでいてもよい。当該縮合環としては例えばナフタレン、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、インドール、1H-インダゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン、1H-ピロロピリジン、1H-イミダゾピリジン、1H-イミダゾピラジン、

5 トリアジン、イソキノリン、ベンゾチアジアゾールなどが挙げられ、中でもナフタレン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾールなどが好ましい。当該縮合環は、Rにおける「炭化水素基」および「複素環基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などで置換されていてもよい。環Aにおける2環性芳香族縮合環は、これら置換基で1または2以上置換されていてもよい。置換基はもちろん、2環性芳香族縮合環の置換可能な位置と結合する。

10 環Aがさらに置換されていてもよいベンゼン環である場合、該ベンゼン環上のM² およびM³ の結合位置はパラまたはメタであることが好ましく、なかでもメタ置換、すなわち、式(I)における式



が、式



15 (式中、環A' はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す) であることが特に好ましい。

20 M¹、M² およびM³ は、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、M⁴ は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。

M¹、M²、M³ およびM⁴ で示される「2価の脂肪族炭化水素基」としては、例えばアルキレン、アルケニレン、アルキニレンなどが挙げられる。好ましくは炭素数1ないし20、より好ましくは1ないし6の2価の脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは

25 (1) C₁ - 20 アルキレン(好ましくはC₁ - 6 アルキレン、例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ；

(2) $\text{C}_2 - 20$ アルケニレン(好ましくは $\text{C}_2 - 6$ アルケニレン、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)；

(3) $\text{C}_2 - 20$ アルキニレン(好ましくは $\text{C}_2 - 6$ アルキニレン、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)；

などであり、なかでも、 $\text{C}_1 - 6$ アルキレンおよび $\text{C}_2 - 6$ アルケニレンなどが特に好ましい。

10 該「脂肪族炭化水素基」は置換基を有していてもよく、置換基としては、例えば、Rにおける「炭化水素基」が有していてもよい置換基として例示された置換基などが挙げられる。 M^1 、 M^2 、 M^3 および M^4 における「2価の脂肪族炭化水素基」は、これら置換基で1または2以上置換されていてもよい。置換基はもちろん、「脂肪族炭化水素基」の置換可能な位置と結合する。

15

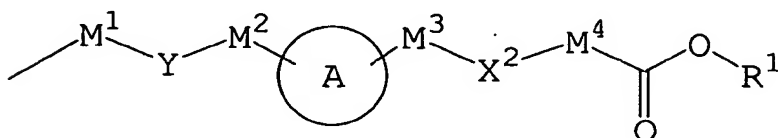
M^1 が炭素数3以上のアルキレンである場合も好ましい態様として挙げられる(特に好ましくはプロピレン)。また、 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、 M^4 がアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンである場合も好ましい。

20

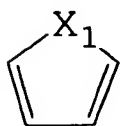
X^2 と M^3 の組み合わせとしては、 X^2 が酸素原子または $-\text{S}(\text{O})_n-$ (ここで、 n は0、1または2を示す)であり、 M^3 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基であることが好ましい。

25

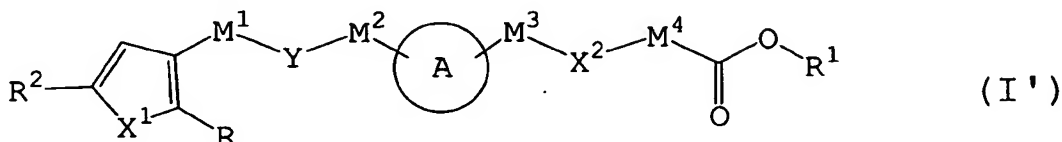
R、 R^2 および式



(式中、記号は前記と同意義を示す) で示される基は、環

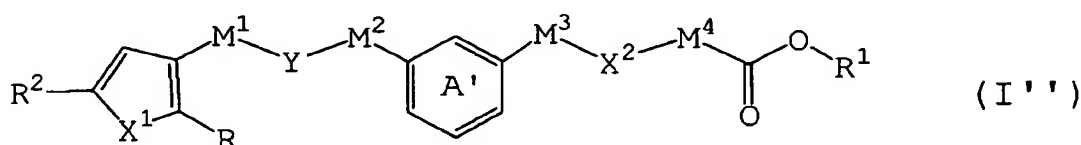


(式中、記号は前記と同意義を示す) の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、なかでも



5 (式中、記号は前記と同意義を示す) で表される置換位置が好ましい。

式 (I') は、式 (I'')



(式中の記号は前記と同意義を示す) であることが好ましく、なかでも式 (I'')
 10 において、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、 n は 0、1 または 2 を示す) であり、 Y が酸素原子であり、 M^1 が置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレンであり (M^1 としては置換されていてもよいメチレンが好ましい)、 M^2 が結合手であり、 M^3 が結合手または置換されていてもよいメチレンであり (M^3 としては置換されていてもよいメチレンが好ましい)、
 15 M^4 が置換されていてもよいメチレンである化合物が特に好ましい。

式 (I'') において、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、 Y が酸素原子であり、 M^1 が置換されていてもよい n -プロピレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである化合物も好ましい態様として挙げられる。

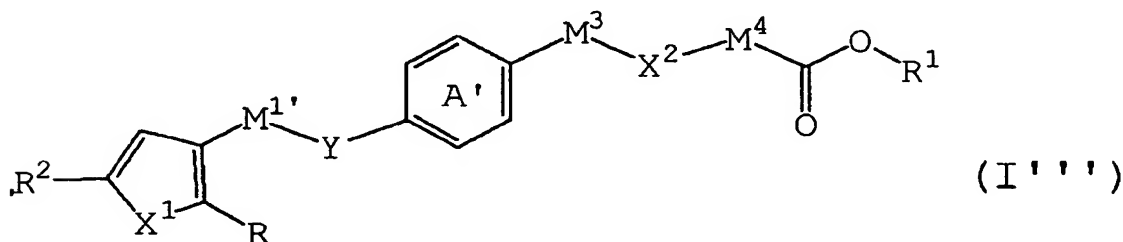
20

式 (I') において、環 A が置換されていてもよい単環性芳香族複素環である化合物も好ましい態様として挙げられる。なかでも、式 (I') において、環 A が置換されていてもよいチアゾール環または置換されていてもよいオキサゾール

33

環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、 Y が酸素原子または
 $S(O)_n$ （ここで、 n は 0、1 または 2 を示す）であり、 M^1 が置換されて
 いてもよい $C_1 - 3$ アルキレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置
 換されていてもよいメチレンであることが好ましく、そのなかでも、環 A が置換
 されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手で
 あり、 Y が $-S-$ であり、 M^1 が置換されていてもよいメチレンまたは置換され
 ていてもよい n -プロピレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置
 換されていてもよいメチレンであることが特に好ましい。

式 (I') が式 (I'') の



(式中の記号は前記と同意義を示す) である化合物も、本願発明の好ましい態様
 として挙げられる。

本発明における式 (I) で表される化合物 (以下、化合物 (I) ともいう) の
 好適な態様としては、 R が置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシク
 ロアルキルであり、 p が 0 または 1 であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換
 されていてもよいフェニルであり、環 A が置換されていてもよいベンゼン環また
 は置換されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結
 合手、酸素原子または $-S(O)_n$ （ここで、 n は 0、1 または 2 を示す）で
 あり、 Y が酸素原子または $-C(=O)-N(R^3)-$ （ここで、 R^3 は、水素
 原子、アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と
 結合する）であり、 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異
 なっていてもよく、結合手またはアルキレンであり、かつ M^4 がアルキレンであ
 る化合物が挙げられる。

化合物（I）の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

- 5 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

- 10 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 15 有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

- 20 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 25 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノがアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1，3-ジオキサレン-4-イ

ル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、
ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、*tert*-ブチル化された化
合物など) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸
5 化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、ブ
ロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチ
ルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など) ; 化
合物 (I) のカルボキシルがエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I)
のカルボキシルがエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエ
10 ステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステ
ル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5
-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、
シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化
合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I)
から製造することができる。

15 また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」
第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化
合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など) などで標識さ
れていてもよい。

20 さらに、化合物 (I) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物 (I) またはその塩 (以下、単に本発明化合物と略記することがある)
は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合するこ
となどにより、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウ
25 シ、ウマ、ブタ、サル等) に対する医薬として、好ましくは後述する各種疾患の
予防・治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各
種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結
合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝

剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度
5 ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

10 結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

15 崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

20 溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、
25 トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；

例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

5

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

10

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。
防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

15

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

20

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

25

本発明の医薬の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

本発明の医薬は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

5

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

15

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

20

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

25

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなど

のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL 30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セ
5 ラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕
10 などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三酸化二鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

15 注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは
20 油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。
25

本発明の化合物は、血中脂質代謝改善作用、血漿脂質組成改善作用、血糖低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体制御作用などを有する。

ここでいう制御作用は、アゴニスト作用およびアンタゴニスト作用のいずれをも意味する。

また、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとするDNA結合性の転写因子であり、これらは
5 単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。

ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイドO受容体（以下、ROR
と略記することがある） α (GenBank Accession No. L14611)、ROR β (GenBank
Accession No. L14160)、ROR γ (GenBank Accession No. U16997) ; R e v
10 - e r b α (GenBank Accession No. M24898)、R e v - e r b β (GenBank
Accession No. L31785) ; E R R α (GenBank Accession No. X51416)、E R R
 β (GenBank Accession No. X51417) ; F t z - F I α (GenBank Accession
No. S65876)、F t z - F I β (GenBank Accession No. M81385) ; T I x (GenBank
Accession No. S77482) ; G C N F (GenBank Accession No. U14666) などが挙
15 げられる。

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイドX受容体（以下、RXRと略
記することがある） α (GenBank Accession No. X52773)、RXR β (GenBank
Accession No. M84820)、RXR γ (GenBank Accession No. U38480) ; C O U
P α (GenBank Accession No. X12795)、C O U P β (GenBank Accession No.
20 M64497)、C O U P γ (GenBank Accession No. X12794) ; T R 2 α (GenBank
Accession No. M29960)、T R 2 β (GenBank Accession No. L27586) ; または
H N F 4 α (GenBank Accession No. X76930)、H N F 4 γ (GenBank Accession
No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体 (RXR
 α 、RXR β または RXR γ) と、レチノイドA受容体（以下、RARと略記す
ることがある） α (GenBank Accession No. X06614)、RAR β (GenBank Accession
No. Y00291)、RAR γ (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受
25 容体（以下、TRと略記することがある） α (GenBank Accession No. M24748)、

TR β (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミンD受容体 (VDR) (GenBank Accession No. J03258) ; ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (以下、PPARと略記することがある) α (GenBank Accession No. L02932) 、PPAR β (PPAR δ) (GenBank Accession No. U10375) 、PPAR γ (GenBank Accession No. L40904) ; LXR α (GenBank Accession No. U22662) 、LXR β (GenBank Accession No. U14534) ; FXR (GenBank Accession No. U18374) ; MB67 (GenBank Accession No. L29263) ; ONR (GenBank Accession No. X75163) ; およびNUR α (GenBank Accession No. L13740) 、NUR β (GenBank Accession No. X75918) 、NUR γ (GenBank Accession No. U12767) から選ばれる1種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。

本発明の化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR α 、PPAR β (PPAR δ)、PPAR γ) に対して優れたリガンド活性を有し、これら受容体に対するアゴニスト、部分アゴニスト (パーシャルアゴニスト) 、アンタゴニストまたは部分アンタゴニスト (パーシャルアンタゴニスト) として有用である。

さらに、本発明の化合物は、レチノイドX受容体とペルオキシソーム増殖剤応答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体 (例、RXR α とPPAR δ とが形成するヘテロ二量体型受容体、RXR α とPPAR γ とが形成するヘテロ二量体型受容体など) におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して優れたリガンド活性を有する。

よって、本発明の化合物は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドとして好適に用いられる。

そのため、本発明の化合物はPPARに関連する疾患 (例えば、脂質代謝異常症およびその続発症、動脈硬化性疾患およびその続発症、糖尿病、耐糖能不全など) に対する予防および治療剤として有用である。

本発明の化合物は、高密度リポタンパク (HDL) -コレステロール増加作用を有する一方、低密度リポタンパク (LDL) -コレステロール低下作用を有するこ

とから、血漿抗動脈硬化指数〔(HDL-コレステロール/総コレステロール)×100〕を上昇させる事に加え、血漿中トリグリセリド低下作用も有する。それゆえ、本発明の化合物は、高密度リポタンパク(HDL)-コレステロール上昇剤、低密度リポタンパク(LDL)-コレステロール低下剤、トリグリセリド低下剤として有用である。本発明の剤は、この薬理作用に基づく疾患の予防治療薬として有用である。すなわち、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル、ヒト等)の高脂血症、特に高LDL-コレステロール血症、高リポタンパク血症および高トリグリセリド血症、低HDL-コレステロール血症、並びにそれから生じる動脈硬化性疾患およびそれらの続発症、例えば、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、血管石灰化等を含む動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中(脳梗塞、脳塞栓、脳出血など)、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆、壊疽、糸球体硬化症、腎症、Tangier病等の治療および予防に特に適している。

本発明の化合物は、LDL-コレステロール低下作用を有するがHDL-コレステロール上昇作用を示さない薬剤と比較すると、LDL-コレステロール低下作用のみでは治療効果がない原発性低HDL血症などの予防・治療に有用である。高脂血症治療薬の最終目的は心筋梗塞等の致死的な疾患の発症を予防することであり、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤でも心筋梗塞などに対してある程度の発症予防効果が認められるが、HDL-コレステロール上昇剤は心筋梗塞等の発症をより強力に予防することが可能である。更に、LDL低下作用を有するが、HDL上昇作用を示さない薬剤では治療効果が認められない患者や疾患・症状(例えば、難治性の高脂血症など)にも有効であり、血清脂質が正常レベルであるヒトにおいても、心筋梗塞等の致死的な疾患の発症率を抑制し、治療効果を改善することが可能である。

さらに本発明の化合物は、細胞の過剰増殖と関連する疾患の治療に適している。細胞の過剰増殖と関連する疾患の主要な例は腫瘍である。血清総コレステロール低下またはLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下により腫

瘍増殖が抑えられることが報告されている (Lancet, 339, p1154 (1992))。したがって、本発明の化合物はLDL-コレステロールまたはVLDL-コレステロール低下作用を有するので腫瘍の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組み合わせて腫瘍の治療に使用し得る。他の適用可能な疾患としては、過剰増殖性皮膚疾患、例えば乾癬、基底細胞癌、扁平上皮癌、角化症および角質化疾患が挙げられる。

また過剰増殖性血管疾患、例えば、PTCA（経皮的血管形成術）あるいはバイパス手術の様な外科的手段により引き起こされる血管狭窄および閉塞は、平滑筋細胞の増殖に基づくものであり、本発明の化合物はLDL-コレステロールおよびVLDL-コレステロール低下作用から考えて、これらの疾患の治療および予防にも適している。その際それらは単独、または既知活性化合物、例えば静脈内投与されるヘパリンなどと組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

本発明の化合物は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。血中HDL-コレステロール上昇により、コレステロールが余剰となった細胞からのコレステロールが搬出が促進される (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400) ので、アテローム性動脈硬化症の治療および予防に適する。その生物学的性質を考えると、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば、冠動脈疾患 (CHD)、脳虚血、間欠性跛行、壊疽等の治療および予防に特に適している。

本発明の化合物の別の用途としてHDLの抗酸化作用に基づくものがある。血中の脂質過酸化物はLDLよりもはるかにHDLに高濃度になっており、またHDLには、例えばLDLの酸化など生体で生じる脂質過酸化を防御する役割がある (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400, Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。

本発明の化合物のさらに別の用途として高血圧症およびその続発症がある。高脂血症は動脈硬化症を増悪させ、高血圧症を引き起こす。一方、HDLは、酸化LDLによるEDRF（内皮由来弛緩因子）の生合成と遊離阻害を防ぎ、また、

マクロファージにおいては血管弛緩因子のプロスタサイクリンを増加させることが知られている (Current Opinion in Lipidology 5 : 354-364)。本発明の化合物の脂質低下作用および血中HDL-コレステロール上昇作用から考えると、高血圧症およびその続発症、例えば、冠動脈疾患 (CHD)、脳虚血などの治療および予防に適している。その際、本発明の化合物またはその塩は単独、あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせは、例えばアンジオテンシン II 拮抗薬 [例、ロサルタンカリウム (ニューロタン)、カンデサルタンレキセチル (プロプレス) 等]、ACE阻害薬 [例、マレイン酸エナラプリル (レニベース)、リシノプリル (ゼストリル、ロンゲス)、塩酸デラプリル (アテカット)、カプトプリル等]、カルシウム拮抗薬 [例、トシル酸アムロジピン (アムロジン、ノルバスク)、塩酸マニジピン (カルスロット) 等]、降圧利尿剤、 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬などが挙げられる。

本発明の化合物の可能な用途として胃液・膵液や胆汁など細胞傷害性分泌液からの細胞保護作用に基づくものがある。体液-組織間細胞は主に a p o J を発現しており、また胃液・膵液や胆汁など細胞傷害性分泌液に対する自然のバリアとなっており、HDL は a p o J (clusterin) のキャリアである (Current Opinion in Lipidology 4 : 392-400)。本発明の化合物の血中HDL-コレステロール上昇作用から考えて、本発明の化合物は胃潰瘍、膵炎および肝炎等の治療および予防に適している。

本発明の化合物のさらに可能な用途として細胞増殖活性に基づくものがある。HDL は、単独であるいは増殖因子と共に血管内皮細胞 (EC) や角膜内皮など細胞の増殖を促進し、またHDL はヒトリンパ球の増殖を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。本発明の化合物は血中HDL-コレステロール上昇作用を有する。これらの細胞増殖活性から考えて、アテローム性動脈硬化血管病変およびそれらの続発症、例えば冠動脈疾患、角膜損傷等の治療および予防に適している。また、免疫能低下に基づく疾患、例えば感染症や

悪性腫瘍等の治療および予防にも適している。さらに、HDLはヒト胎盤移植組織に特異的に作用しラクトゲンを分泌させ、また、マクロファージからのapoE分泌を促進する (Current Opinion in Lipidology 3 : 222-226)。その分泌促進活性を考えると、胎児発育不全等の治療および予防にも適している。

5

本発明の化合物の更に注目に値する適用例として、続発性高脂血症が挙げられる。これには、糖尿病、インスリン抵抗性 (シンドロームX)、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群あるいは慢性腎不全等が含まれ、これらの疾患によって高脂血症が発症するが多くの場合、高脂血症がこれらの疾患を増悪させ、いわゆる悪循環を形成しているといわれている。脂質低下作用から考えて、本発明の化合物はこれらの疾患の治療及び進展予防にも適しており、その際本発明の化合物は単独で、又は既知の活性化合物、つまり糖尿病治療薬との併用では、例えば、(1) 利尿薬 (例えば、フロセミド、スピロノラクトン等)、(2) 交感神経抑制薬 (例えば、アテノロール等)、(3) アンジオテンシンII拮抗薬 (例えば、ロサルタン、カンデサルタン等)、(4) アンジオテンシンI変換酵素阻害薬 (例えば、マレイン酸エナラプリル、塩酸デラプリル等)、(5) カルシウム拮抗薬 (例えば、ニフェジピン、塩酸マニジピン等) 等が挙げられ、また、甲状腺機能低下症の治療薬との併用では、乾燥サイロイド、レボチロキシナトリウム、リオチロニンナトリウム等と、また腎疾患治療薬との併用では、プレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウムフロセミド、ブメタニド、アゾセミド等と組み合わせ、好ましくは経口投与で使用し得る。

10

本発明の化合物はアルツハイマー病の予防、治療にも有用である。血中コレステロールの上昇は、アルツハイマー病の危険因子であることが知られている。本発明の化合物は、その優れたHDL-コレステロール上昇及び脂質低下作用により、アルツハイマー病の予防、治療に用いることができ、その際、本発明の化合物は、単独あるいは以下に例示する薬剤と組み合わせて投与することができる。この場合の可能な組み合わせは、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (例えば、アリセプト、エクセロンなど)、アミロイドβ産生・分泌阻害薬 (例えば、JT-52

15

20

25

やLY-374973などの γ あるいは β セクレターゼ阻害剤、あるいはSIB-1848など)、アミロイド β 凝集阻害薬(例えば、PTI-00703やBETABLOC (AN-1792) など)などとの組み合わせが挙げられる。

5 本発明の化合物のさらに注目すべき適応症は、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症である。本発明の化合物の優れた脂質低下作用により、血中コレステロールの上昇に伴う骨粗鬆症の治療・予防に用いることができ、その際本発明の化合物は単独あるいは以下に例示する薬剤と組合わせて投与することができる。この場合の可能な組合わせとしては、例えば性ホルモンおよび関連薬剤〔例、エストロゲン製剤、イプリフラボン（オステン）、ラロキシフェン、オサテロン、
10 チボロン等〕、カルシトニン類、ビタミンD製剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール等）、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、クロドロネート等）などの骨吸収抑制剤、フッ素化合物、PTHなどの骨形成促進剤などが挙げられる。

15

加えて、本発明の化合物は、高カイロミクロン血症に関連する疾患、例えば、急性膵炎の治療に適している。膵炎発症の機序については、カイロミクロンによって膵毛細血管に微小塞栓がおこる、あるいは高カイロミクロン血症のため膵リパーゼによってトリグリセライドが分解されて生成する遊離脂肪酸が増加し局所
20 を強く刺激するためにおこるともいわれている。したがって、本発明の化合物はトリグリセライド低下作用を有するので膵炎の治療が可能であり、単独で、または既知の治療法と組合わせて膵炎の治療に使用し得る。本疾患の治療のために、本発明の化合物は経口投与または局所投与でき、またはそれらは単独であるいは既知の活性化合物と組合わせて使用し得る。この場合の可能な組合わせ成分
25 は、例えば抗酵素療用にアプロチニン（トラジロール）、メシル酸ガベキサート（エフオーワイFOY）、メシル酸ナファモスタット（フサン）、シチコリン（ニコリン）、ウリナスタチン（ミラクリッド）等があげられる。又、疼痛の除去の目的で、抗コリン作動薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬も組合わせて使用される。

本発明の化合物の更に可能な用途は、血栓形成の抑制である。血中トリグリセライド値と血液凝固に関与する第VII因子とは正相関し、 ω -3系脂肪酸の摂取によりトリグリセライドが低下すると共に、凝固は抑制されることから、高トリグリセライド血症が血栓形成を促進する。また、正脂血症者よりも高脂血症患者のVLDLが血管内皮細胞からのプラスミノーゲンアクチベータインヒビター分泌を強く増加させたことから、トリグリセライドが線溶能を低下させるとも考えられる。それゆえ、トリグリセライド低下作用から考えて、本発明の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、Xa阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ペルサンチン）、アクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕；冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤；心筋保護薬：心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

本発明の化合物のさらに可能な用途としてABCA1またはLXR（liver X receptor） α の発現亢進に基づくものがある。ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体作動薬はABCA1またはLXR α の発現を亢進することが知られている（Nat. Med., 7, p53（2001）, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 98, p5306（2001）, Mol. Cell, 7, p161（2001）, Mol. Endocrinol., 14, p741（2000））。ABCA1は、生体内に存在するアポ蛋白（例、apoAI、apoAIIなど）やアポリポ蛋白（例、高密度リポタンパク、HDL）と結合することにより、細胞内コレステロールを細胞外へ搬出することができる。また、このように細胞外へ搬出されたコレステロールは、コレステロール含量の低い組織へと運搬される。すなわち、本発明の化合物は、体内コレステロール分布の調節に有用である。

したがって、本発明の化合物は、細胞内コレステロール搬出作用に基づいて、例えば低HDL血症；タンジール（Tangier）病；冠動脈疾患（例、心筋梗塞、狭

心症、無症候性心筋虚血など) ; 頸動脈硬化 ; 脳血管障害 (例、脳卒中、脳梗塞など) ; 閉塞性動脈硬化症 ; 脂肪肝 ; 肝硬変 ; 糖尿病合併症 ; 皮膚疾患 ; 黄色腫 ; 関節疾患 ; 増殖性疾患 ; 末梢動脈閉塞症 ; 虚血性末梢循環障害 ; 肥満 ; 脳腱黄色腫 (cerebrotendinous xanthomatosis : CTX) ; 糸球体腎炎 ; 血管肥厚 ; インターベンション (経皮的冠動脈形成術、経皮的冠動脈血行再開術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など) 後の血管肥厚 ; バイパス手術後の血管再開塞・再狭窄 ; 高脂血症に関連の強い腎症・腎炎や睪炎 ; 高脂血症 (例、食後高脂血症) ; 間欠性跛行 ; 深部静脈血栓症 ; マラリア脳症などの疾患の予防・治療剤あるいは進展抑制剤 (2型糖尿病などにおける動脈硬化進展抑制を含む) として有用である。

さらに、本発明化合物は、コレステロール低含量組織へのコレステロール運搬作用に基づいて、例えばアルツハイマー病、創傷、発育不全に伴う疾患などの予防・治療剤 ; 事故や臓器移植を含めた手術後の治癒促進剤として有用である。

さらに本発明化合物はのLXR α 発現亢進作用に基づいて、LXR α の細胞内含量を増加させることができる。該LXR α は、ABCA1mRNAを発現させることができるため、前記したABCA1発現亢進に伴う有用な疾患として例示した各種疾患の予防・治療剤として有用である。

本発明化合物は、例えば糖尿病 (例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等) の予防・治療剤 ; 高脂血症 (例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等) の予防・治療剤 ; インスリン抵抗性改善剤 ; インスリン感受性増強剤 ; 耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)] の予防・治療剤 ; および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験 (75g OGTT) 2時間値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が200mg/dl以上、随時血

糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明化合物は、血糖低下作用と血漿脂質組成改善作用を併せ持つため、糖尿病患者における動脈硬化症の予防・治療剤として極めて有用である。

本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、
5 悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、
10 インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、
15 肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等）、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。

20 本発明化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤として用いることもできる。

25 本発明化合物は、TNF- α 抑制効果（生体組織におけるTNF- α 産生量の低下効果およびTNF- α 活性低下効果）を有し、TNF- α が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷（アスピリンに

より引き起こされた胃粘膜損傷を含む)などが挙げられる。

5 本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進に関わる疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進に関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性など）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血など）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中など）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎など）、関節疾患（例、変形性関節症など）、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

10 本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

15 本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の予後改善、2次予防および進展抑制にも用いられる。

20 本発明化合物は、GPR40受容体のリガンドである脂肪酸とGPR40受容体との結合性を変化させる作用、特にGPR40受容体アゴニスト作用を有しており、また毒性が低く、かつ副作用も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40作動剤として有用である。

25 本発明化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているので、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

具体的には、本発明の化合物を含有してなる医薬は、インスリン分泌調節剤（好ましくはインスリン分泌促進剤）、膵β細胞保護剤として有用である。さらに、本発明の化合物を含有してなる医薬は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトシ

ス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性、癌などの疾患、
5 特に、糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病神経障害、糖尿病腎症、糖尿病網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。糖尿病には、インスリン依存型（I型）糖尿病とインスリン非依存型（II型）糖尿病が含まれる。

10

本発明の医薬中の、本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容され得る塩の含有量は、全体の約0.1重量%～90重量%、通常0.5重量%～50重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、
15 例えば、例えば、動脈硬化治療剤、血糖低下剤あるいは糖尿病合併症治療剤として、成人（60kg）に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.1～1000mg/日、好ましくは約0.5～200mg/日である。本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容され得る塩は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

20

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、悪液質改善薬剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。
該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の医薬組成物と併用薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の医薬組成物と併
25 用薬とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の医薬組成物と併用薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤

化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の医薬組成物と併用薬とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の医薬組成物→併用薬の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラグメントまたは誘導体(例、INS-1等)など)、インスリン抵抗性改善剤(例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物等)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等]、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、パナ

ジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

5

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、神経栄養因子産生・分泌促進剤[例、WO 01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤など]、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアブリド、メキシレチン等)が挙げられる。

15

高脂血症治療剤としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩等)など)やスクアレン合成酵素阻害剤(例、WO 97/10224に記載の化合物)、オキシドスクアレンシクラーゼ阻害剤(例、WO 96/11201)、スクアレンエポキシダーゼ阻害剤(例、NB-598など)などのコレステロール合成阻害薬、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、 Gumフィブログル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミンなど)、コレステロール吸収阻害薬(例、Ezetimibe、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol)など)など)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリト

20

25

ロール(niceritrol)など)、イコサペント酸エチル、などが挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナ
ラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシン I I 拮抗剤(例、カンデサルタン
シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、
5 イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフ
エジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャネル
開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニ
ジン等が挙げられる。

10 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フ
ェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサン
フェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス
等)、膵リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 $\beta 3$ アゴニスト(例、CL
15 ー316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-2265
52、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチ
ド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシ
ストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げ
られる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブ
20 ロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチア
ジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒ
ドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチ
アジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、
トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベ
25 ンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド
等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フ
ロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イ

5 フォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

10 免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンなどが好ましい。

15 抗血栓剤としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(argatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラザー(alteplase)、ナテプラザー(nateplase)、モンテプラザー(montepulse)、パミテプラザー(pamiteplase)など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イ
20 コサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

25 悪液質改善薬剤としては、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)〔キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン

酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体などが挙げられる。

5

さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬 (例、Y-128、VX-853、prosaptide等)、抗うつ薬 (例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン等)、抗てんかん薬 (例、ラモトリジン等)、抗不整脈薬 (例、メキシレチン等)、アセチルコリン受容体リガンド (例、ABT-594等)、エンドセリン受容体拮抗薬 (例、ABT-627等)、モノアミン取り込み阻害薬 (例、トラマドル等)、麻薬性鎮痛薬 (例、モルヒネ等)、GABA受容体作動薬 (例、ギャバペンチン等)、 α 2受容体作動薬 (例、クロニジン等)、局所鎮痛薬 (例、カプサイシン等)、プロテインキナーゼC阻害薬 (例、LY-333531等)、抗不安薬 (例、ベンゾジアゼピン等)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例、(クエン酸) シルデナフィル等)、ドーパミン作動薬 (例、アポモルフィン等)、骨粗鬆症治療剤 (例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム等)、抗痴呆剤 (例、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン等)、尿失禁・頻尿治療剤 (例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン) 等)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

10

15

20

さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤 (例：抗体、ワクチン製剤など) と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせ、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン (Peptor社のDIAPEP-277など) などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワク

25

チン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロール又はトリグリセリド又はHDL-コレステロール又は血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）の移植を利用した血管新生療法と併用することも可能である。

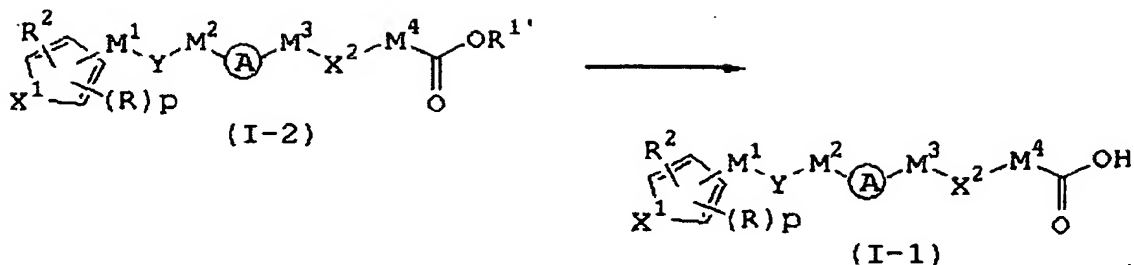
以下、化合物（I）の製造方法について詳述する。

化合物（I）は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法～B法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。製造時に使用する溶媒は、混合物が攪拌できる量であれば特に限定はない。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、前記化合物（I）の塩として例示したものなどが用いられる。

[A法]

本発明の化合物（I）において、R¹が水素原子である化合物（I-1）は、例えば、次の方法などによって合成することができる。

59



[式中、 $R^{1'}$ は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

$R^{1'}$ における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記 R^1 における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義であり、好ましくは炭素数1ないし6のアルキル基であり、さらに好ましくはメチル、エチルなどである。

本法では、化合物(I-2)を加水分解することにより、化合物(I-1)を製造する。本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、適当な溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸；酢酸などの有機酸などが挙げられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物などが挙げられる。酸および塩基の使用量は、通常、化合物(I-2)に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物(I-2)に対し、約2～約50当量、塩基の使用量は、化合物(I-2)に対し、約1.2～約5当量である。

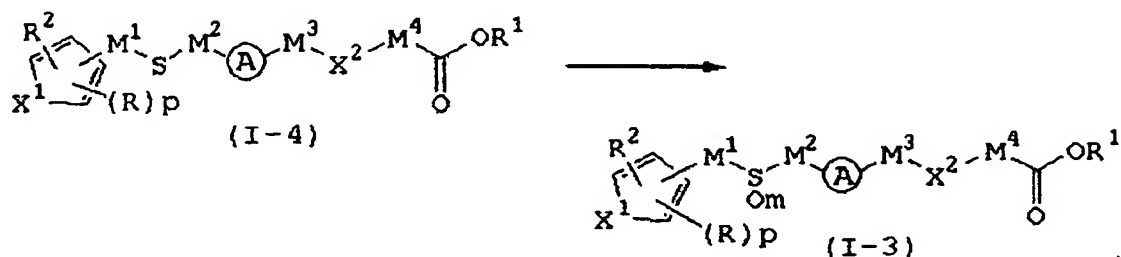
適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド；アセトンおよび水などが挙げられ挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-20～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.1～約20時間である。

[B法]

本発明の化合物(I)において、Yが $-SO_m-$ (m は1または2を示す)で

ある化合物 (I-3) は、例えば、次の方法などによって合成することができる。



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I-4) を酸化することにより化合物 (I-3) を製造する。

5 本反応は、通常、酸化剤を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

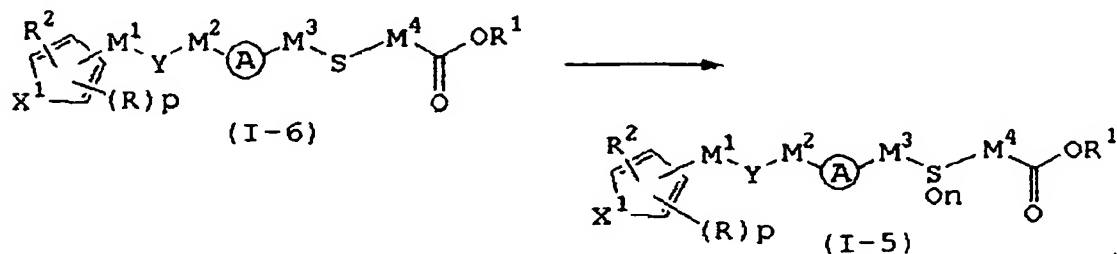
酸化剤としては、例えば、3-クロロフェニル過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸などが挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物 (I-4) に対して、約 1 当量～過剰量、好ましくは約 1～約 10 当量である。

10 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；エタノール、メタノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

15 反応温度は、通常、約 -50～約 150℃、好ましくは約 -10～約 100℃ である。反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

[C法]

20 本発明の化合物 (I) において、X² が -SO_n- (n は 1 または 2 を示す) である化合物 (I-5) は、例えば、次の方法などによって合成することができる。



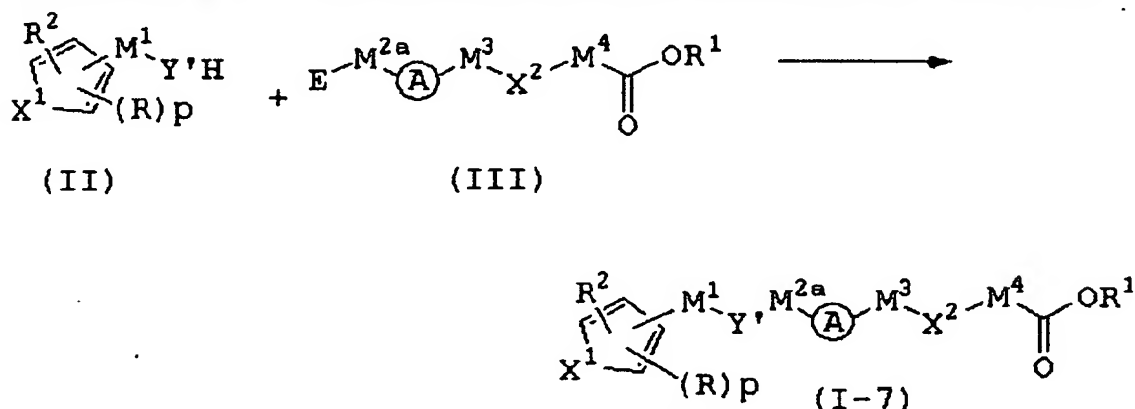
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I-6)を酸化することにより化合物(I-5)を製造する。
 本法は、例えば前記B法における化合物(I-4)から化合物(I-3)への変換と同様の反応条件下で行われる。

5

[D法]

本発明の化合物(I)において、Yが-O-または-S-であり、M²が結合手でない化合物(I-7)は、例えば次の方法などによって合成することができる。



10 [式中、Y'は-O-または-S-を示し、M^{2a}は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、Eは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ等の脱離基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

15 M^{2a}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M²における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義である。

本法では、化合物(II)と化合物(III)との反応により化合物(I-7)を製造する。本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

20 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシ

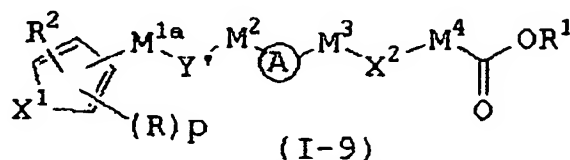
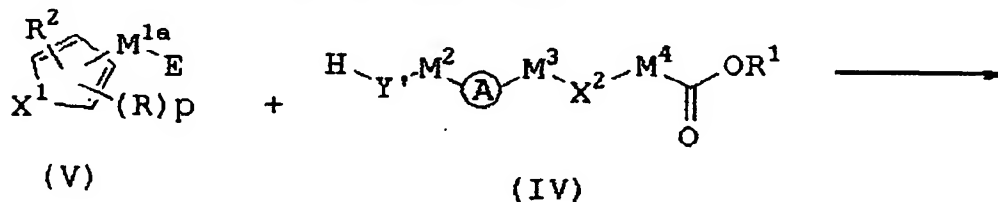
クロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物（II）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[E法]

本発明の化合物（I）において、Yが-O-または-S-であり、M¹が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である化合物（I-9）は、例えば次の方法などによって合成することができる。



〔式中、M^{1a}は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

M^{1a}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M

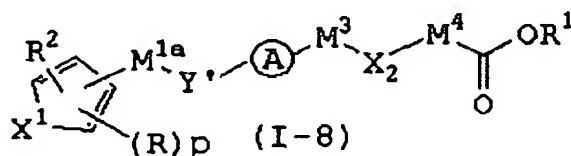
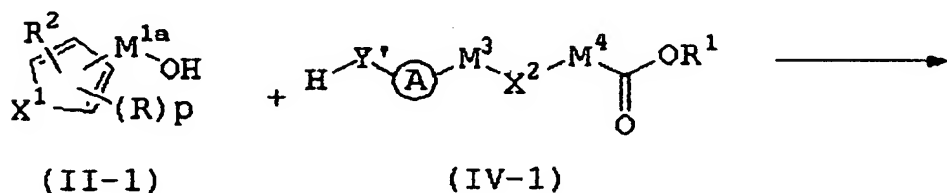
¹ における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義である。

本法では、化合物(V)と化合物(IV)との反応により化合物(I-9)を製造する。本製造法は、例えば前記D法における化合物(II)と化合物(III)との反応により(I-7)を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

5

[F法]

本発明の化合物(I)において、Yが-O-または-S-であり、かつM²が結合手である化合物(I-8)は、例えば次の方法などによって合成することができる。



10

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(II-1)と化合物(IV-1)との反応により化合物(I-8)を製造する。本反応は、いわゆる光延反応として知られる自体公知の方法、例えば、Synthesis、p 1 (1981)に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

15

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジン、1, 1'-
(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどが挙げられる。有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物(II-1)に対し、それぞれ、好ましくは約1~約5モ

20

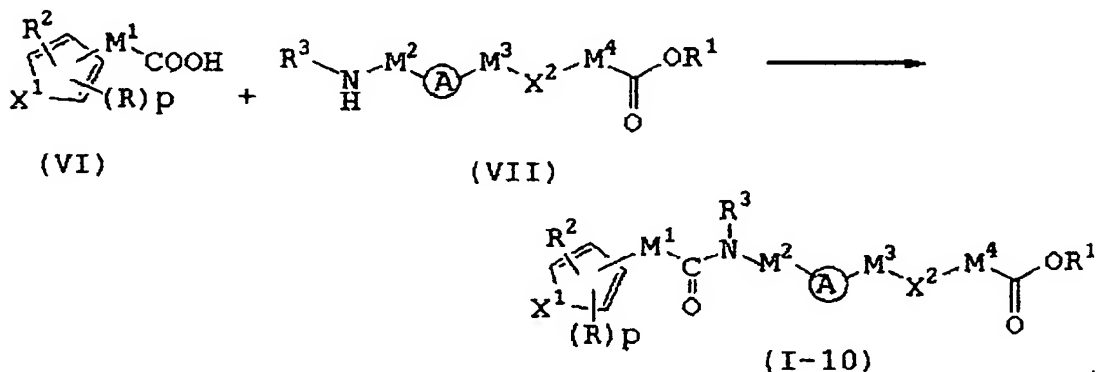
ル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[G法]

本発明の化合物（I）において、Yが-CON(R³)-（但し、カルボニル炭素原子はM¹に結合する）である化合物（I-10）は、例えば次の方法などによって合成することができる。



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本方法は化合物（VI）と化合物（VII）を縮合（アミド化）して化合物（I-10）を得る方法である。本反応は、自体公知の方法、例えば、

（1）化合物（VI）と化合物（VII）とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは

（2）化合物（VI）の反応性誘導体と、化合物（VII）とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。

まず、方法（1）を説明する。

前記縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなど一般に知られている縮合剤が挙げられる。

方法(1)は通常溶媒中で行い、当該溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(VII)の使用量は、化合物(VI)に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物(VI)に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど)を用いてもよい。また、縮合剤として、シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬を用いる場合、トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加してもよい。

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(VI)に対して、0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。反応時間は、通常、0.5~60時間である。

次に、方法（２）を説明する。

化合物（VI）の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド（例、酸クロリド、酸ブロミド）、酸イミダゾリド、活性エステル（例えばフェニルエステル、ニトロまたはハロゲン置換フェニルエステル（例えば、4-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステルなど）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、N-ヒドロキシこはく酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステルなど）、あるいは混合酸無水物（例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など）などが挙げられる。

上記反応性誘導体中、例えば酸無水物、酸ハライド、酸イミダゾリド、活性エステルを用いる場合、反応は、塩基の存在下または非存在下で、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物；等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物（VI）又はその反応性誘導体に対し0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物（VII）の使用量は、化合物（VI）又はその反応性誘導体に対し0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。反応時間は、通常、0.5～20時間である。

また、混合酸無水物を用いる場合、化合物（VI）とクロロ炭酸エステル（例、

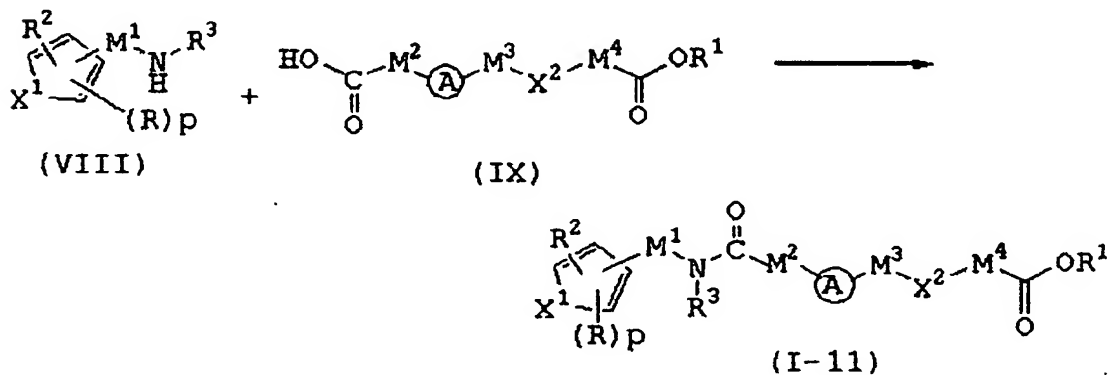
クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなどを塩基（例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどのアルカリ金属水酸化物等）の存在下に反応させ、さらに化合物（VII）と反応させる。

化合物（VII）の使用量は、化合物（VI）又はその混合酸無水物に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。反応時間は、通常、0.5～20時間である。

[H法]

本発明の化合物（I）において、Yが-N(R³)-CO-（但し、カルボニル炭素はM²と結合する）である化合物（I-11）は、例えば次の方法などによって合成することができる。



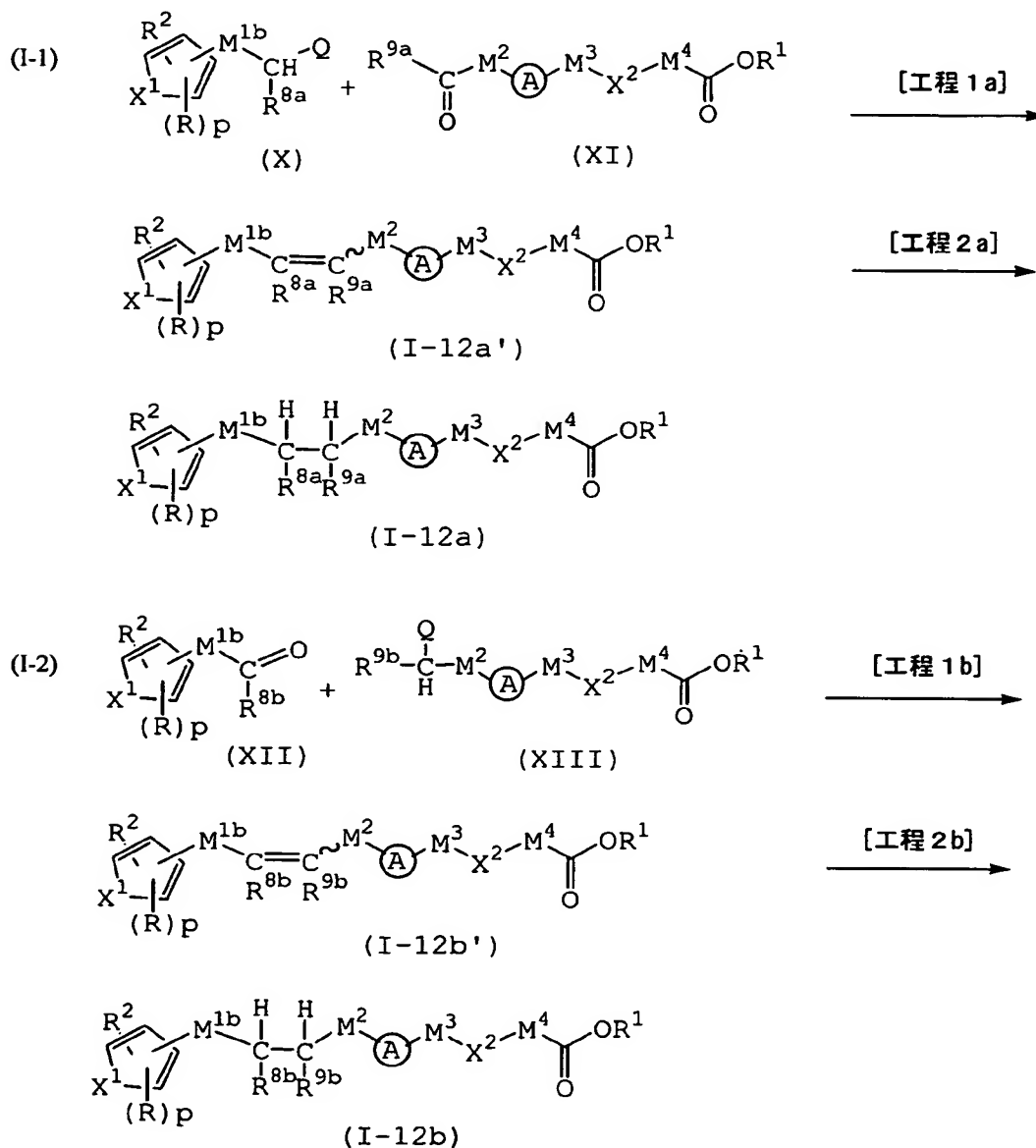
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本方法は化合物（VIII）と化合物（IX）を縮合（アミド化）して化合物（I-11）を得る方法である。本製造法は、例えば前記G法における化合物（VI）と化合物（VII）との反応により（I-10）を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

[I-1法] [I-2法]

本発明の化合物（I）において、Yが結合手であり、かつ、M¹が置換されて

いてもよい炭素数 2 以上の 2 価の脂肪族炭化水素基である化合物 (I-12a'), (I-12b'), (I-12a) および (I-12b) は、例えば次の方法 (I-1), (I-2) などによって合成することができる。



- 5 [式中、QはP(O)(OR⁷)₂またはPR⁷₃ (式中、R⁷は炭素数1~4のアルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど) または炭素数1~4のアルキルで置換されていてもよい炭素数6~10のアリール (例えばフェニル、ナフチルなど) を示し、好ましくはメチル、エチル、フェニルなどを示す。) を示し、M

¹ ^b は結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} および R^{9b} は、それぞれ独立して、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、アルキル基または前記 M^1 における「2価の脂肪族炭化水素基」が有しているても良い置換基から適宜選択される置換基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M^1 ^b における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記 M^1 における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義であり、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} および R^{9b} における「アルキル基」は、直鎖状または分枝状のアルキル基であり、炭素数に特に限定はなく、好ましくは18以下であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

[工程1a] 化合物 (I-12a') の製造

化合物 (I-12a') は、化合物 (XI) を、

(1) ホスホニウム塩 (X) ($Q = PR^7_3$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆる Wittig 反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル (X) ($Q = P(O)(OR^7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆる Wittig-Horner-Emmons 反応、

によって得られる。

[工程1b] 化合物 (I-12b') の製造

化合物 (I-12b') は、化合物 (XII) を、

(1) ホスホニウム塩 (XIII) ($Q = PR^7_3$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆる Wittig 反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル (XIII) ($Q = P(O)(OR^7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆる Wittig-Horner-Emmons 反応、

によって得られる。

これらの反応は、自体公知の反応であり、例えば第4版実験化学講座（丸善）第19巻有機合成I、57-78頁などに記載あるいは引用されている条件に準じて、或いは参考にして行うことができる。

5 [工程2a] 化合物（I-12a）の製造

工程1aで得られた化合物（I-12a'）の二重結合を還元して化合物（I-12a）を得る。

 [工程2b] 化合物（I-12b）の製造

10 工程1bで得られた化合物（I-12b'）の二重結合を還元して化合物（I-12b）を得る。

これらの還元反応では触媒存在下における接触水素添加などを用いることができる。

15 接触水素添加において用いる触媒としてはパラジウム、白金、ニッケル、ロジウムなど金属あるいはこれらの酸化物、塩、錯体などが挙げられ、これらの触媒は炭素など種々の担持物に担持させて用いることもできる。また水素添加は常圧ないし加圧下で行うことができる。

20 用いる溶媒は、適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、エステル類（例えば酢酸エチルなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

25 反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-100から100℃（好ましくは-70から50℃）で行うことができる。

A法で原料化合物として用いられる化合物 (I-2) は、例えば上記B法～I法により製造される。

B法で原料化合物として用いられる化合物 (I-4) は、例えば上記A法、C法～F法により製造される。

5 C法で原料化合物として用いられる化合物 (I-6) は、例えば上記A法、B法、D法～I法により製造される。

D法で原料化合物として用いられる化合物 (II) 中、Yが $-O-$ であり、 M^1 のY'に隣接する部分が無置換のメチレンである化合物 (II-1') (F法で原料化合物として用いられる化合物 (II-1) 中、 M^1 のOH基に隣接する部分が無置換のメチレンである化合物も含まれ、後記するP法で原料化合物として用いられる化合物 (II-1'') 中、 R^8 が水素原子である化合物も含まれる) は、例えば下記J法により製造される。

[J法]



(XIV)

(II-1')

15 [式中、 R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

ここで、上記 R^{10} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

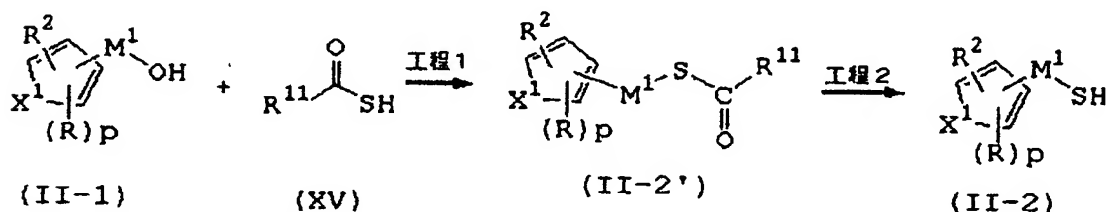
20 本法では、化合物 (XIV) を還元することにより、化合物 (II-1') を製造する。

本還元反応では、化合物 (XIV) に対して還元剤を1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）使用する。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素錯化合物やジボランなどが挙げられる。

J法は通常溶媒中で行い、この際用いる溶媒は、還元剤の種類によって適宜選択することができ、例えばアルコール類(例えば、メタノールやエタノールなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど)、炭化水素類(例えば、ヘキサン、ペンタンなど)、芳香族炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、ハロゲン化炭化水素(例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど)などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-30から100℃で行うことができる。

D法で原料化合物として用いられる化合物(II)中、Y'が-S-である化合物(II-2)は、例えば下記K法により製造される。

[K法]



[式中、R¹¹は置換されていてもよい炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R¹¹における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義であり、好ましくは炭素数1ないし4のアルキル、炭素数1ないし4のアルキル若しくは1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルなどである。

[工程1]

本法では、化合物(II-1)と化合物(XV)との反応により、化合物(II-2')を製造する。本反応は前記F法における化合物(II-1)と化合物(IV-1)との反応と同様にして行われる。

化合物(XV)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

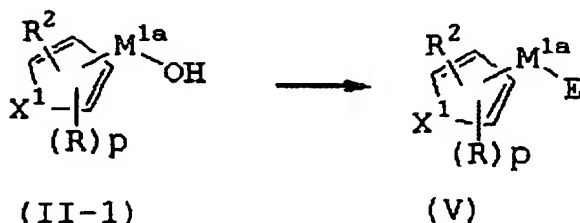
[工程 2]

本法では、工程 1 で得た化合物 (II-2') を加水分解することにより、化合物 (II-2) を製造する。本反応は前記 A 法における化合物 (I-2) の加水分解による化合物 (I-1) の製造と同様にして行われる。

- 5 なお、化合物 (II-2) はチオールとして単離および精製してもよく、また上記加水分解を塩基存在下で行った場合、アルキル金属チオラートとして単離および精製してもよく、あるいはアルキル金属チオラートを単離することなく D 法で示した化合物 (I-7) の製造に用いてもよい。

- 10 E 法で原料化合物として用いられる化合物 (V) は、例えば下記 L 法により製造される。

[L 法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

- 15 化合物 (II-1) の水酸基を脱離基 E へ変換する反応は、例えば E がハロゲンの場合は、化合物 (II-1) とハロゲン化剤との反応により行い、ハロゲン化剤としては、例えば、三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、三臭化リンなどのリンハロゲン化物、赤リンとハロゲンあるいは塩化チオニルなどが挙げられる。当該ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (II-1) 1 当量に対して、1 ないし 5 当量である。

- 20 E がトルエンスルホニルオキシまたはメタンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシである場合、化合物 (II-1) とスルホニル化剤との反応により行い、スルホニル化剤としては、例えば対応するスルホニルクロリドあるいはスルホン酸無水物（例えばトルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、メタ
25 ンスルホン酸無水物など）などが挙げられる。当該スルホニル化剤の使用量は、化合物 (II-1) 1 当量に対して、1 ないし 5 当量である。この際、炭酸カリウム、

炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1,4-ジアザビスクロ〔2.2〕オクタン(DABCO)などの有機塩基を1ないし10当量用いてもよい。

5

E法は通常溶媒中で行い、この際使用される溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類(例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロエタンなど)、炭化水素類(例えばヘキサン、ペンタンなど)、芳香族炭化水素類(例えばベンゼン、トルエンなど)、エーテル類(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなど)、エステル類(例えば酢酸メチル、酢酸エチルなど)、非プロトン性極性溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど)などが挙げられる。

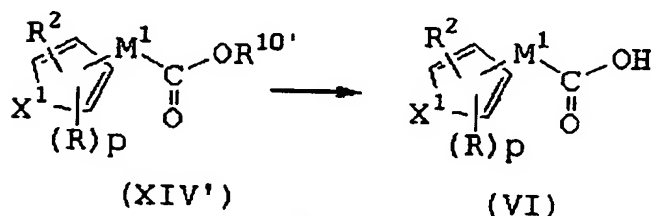
10

反応温度は-30℃~100℃、好ましくは-10℃~50℃で行うことができる。反応時間は、通常10分間ないし100時間、好ましくは3ないし24時間である。

15

G法で原料化合物として用いられる化合物(VI)は、例えば下記M法により製造される。

[M法]



20

[式中、R^{10'}は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{10'}における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義である。

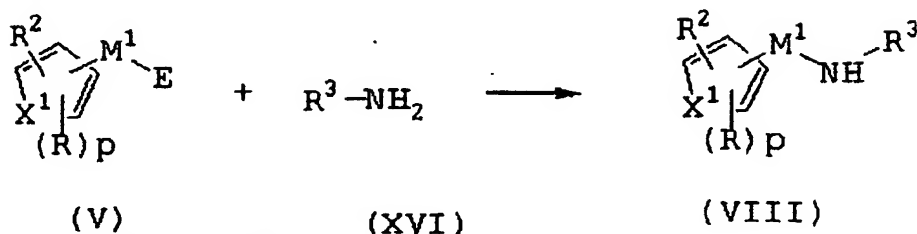
25

本法では、化合物(XIV')を加水分解することにより、化合物(VI)を製造する。本反応は前記A法における化合物(I-2)の加水分解による化合物(I-1)

の製造と同様に行われる。

H法で原料化合物として用いられる化合物 (VIII) は、例えば、下記N-1法、または、N-2法により製造される。

5 [N-1法]

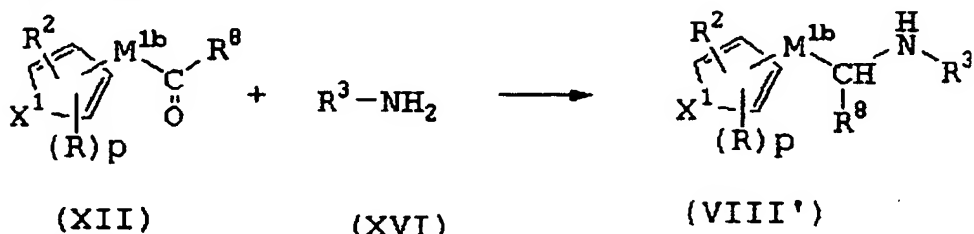


[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (V) と化合物 (XVI) との反応により、化合物 (VIII) を製造する。本反応は前記D法における化合物 (II) と化合物 (III) との反応と同様に

10

[N-2法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法は化合物 (XII) とアンモニアまたは1級アミン (XVI) を反応させ、生成するイミンまたはイミニウムイオンを還元してアミン類を合成する、いわゆる還元的アミノ化反応によって化合物 (VIII') を得る方法である。

15

該反応では化合物 (XII) に対して、アンモニアまたは1級アミン (XVI) を1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）使用する。

この際、酸（例えば、塩酸、リン酸、硫酸などの鉱酸やトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸などの有機酸）を0.1ないし2当量添加してもよい。還元方法としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、ジボランなどの還元剤で還元する方法や、パラジウムやラネーニッケル等の触媒存在下の接触還元、鉛、

20

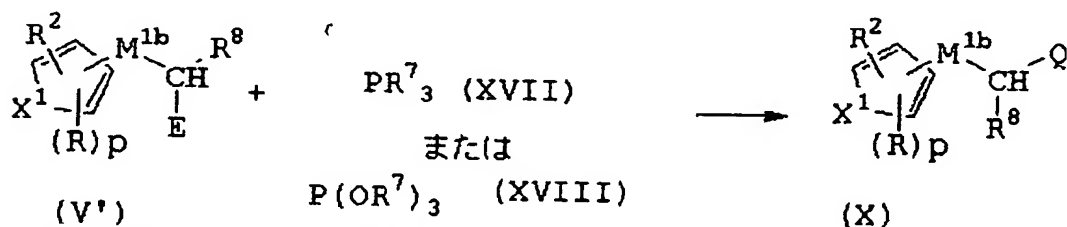
白金を陰極とした電解還元などが挙げられ、還元剤は1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）使用する。

N-2法は通常溶媒中で行い、この際用いる溶媒は、還元する方法によって適宜選択することができ、例えばアルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は-30℃～100℃、好ましくは0℃～60℃で行うことができる。

化合物(XVI)は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

I-1法で原料化合物として用いられる化合物(X)は、例えば下記O法により製造される。

[O法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本反応は化合物(X)のQがP(O)(OR⁷)₂の場合には化合物(V')と化合物(XVII)との反応により、化合物(X)のQがPR⁷₃の場合には化合物(V')と化合物(XVIII)との反応により製造する方法である。

該反応では化合物(V')に対して、化合物(XVII)または化合物(XVIII)を1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）使用する。

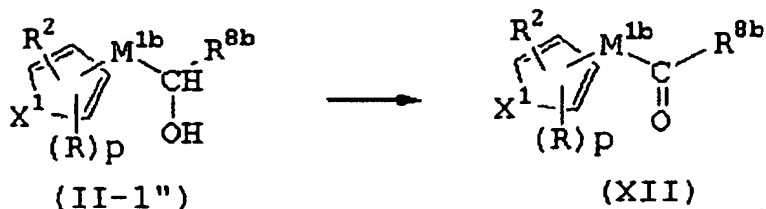
当該反応は無溶媒、もしくは、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などから適宜選択した溶媒中で行うことができる。

反応時間は0.5ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は0℃～200℃で行うことができる。

化合物（XVII）および（XVIII）は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。また、化合物（V'）は、上記L法により製造される。

I-2法で原料化合物として用いられる化合物（XII）は、例えば下記P法により製造される。

[P法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物（II-1''）を酸化することにより化合物（XII）を製造する。

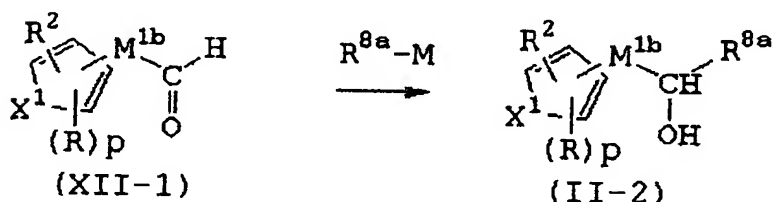
該酸化反応は、例えば化合物（II-1''）に対して酸化剤を1当量ないし20当量使用する。かかる酸化剤としては、活性二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、ニクロム酸ピリジニウム（PDC）、ジメチルスルホキシド-酸無水物（無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸など）、ジメチルスルホキシド-塩化チオニル、ジメチルスルホキシド-塩化スルフリル、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリル、ジメチルスルホキシド-塩素、および酸（リン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸など）存在下のジメチルスルホキシド-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）などが挙げられる。

該酸化反応は通常溶媒中で行い、この際用いる溶媒は、酸化剤の種類によって適宜選択することができ、例えばエーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、ケトン類（例えば、アセトン、メチルエチルケトンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。

反応時間は0.5ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。反応温度は酸化剤の種類によって適宜選択し、-80から100℃で行うことができる。

P法で原料化合物として用いられる化合物(II-1')中、R⁸が水素原子でない化合物(II-2)は、例えば下記P'法により製造される。

[P'法]



[式中、R^{8a}は置換されていてもよい炭化水素基を、Mは水素原子またはナトリウム、リチウム、マグネシウムなどの金属原子（2価の金属の場合、残りの1価はハロゲン原子などで占有されていてもよい）を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{8a}における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記R¹における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義である。

本法では、化合物(XII-1)とR^{8a}-Mとを反応させて、化合物(II-2)を製造する。本反応は、常法に従い、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で、化合物(XII-1)に対して、R^{8a}-Mを1当量ないし大過剰、好ましくは約1～約5モル当量使用する。Mが水素原子の場合、該反応は塩基性化合物存在下で行われる。

用いる塩基性化合物としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムのような無機塩基化合物類、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシドのようなア

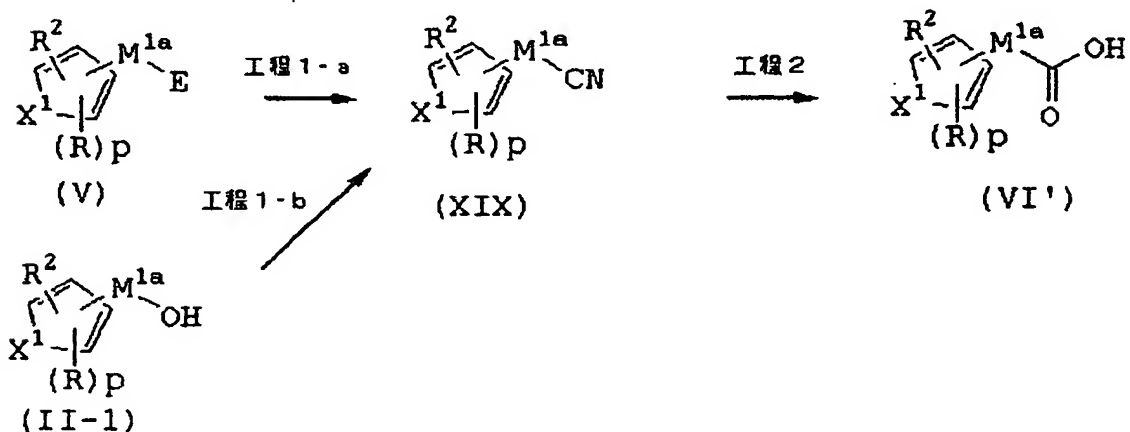
ルコキシド類、*n*-ブチルリチウム、フェニルリチウムのような有機リチウム試薬類、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドのようなアルキル金属アミド類などが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサンなどの炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

なお、化合物 (XII-1) は、上記P法により化合物 (II-1') を酸化することにより製造される。

G法で原料化合物として用いられる化合物 (VI) において M^1 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である化合物 (VI')、または、J法で原料化合物として用いられる化合物 (XIV) において M^1 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基であり、かつ R^{10} が水素である化合物 (VI') は、例えば下記Q法により製造される。

[Q法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

[工程 1-a]

本法では、化合物（V）と無機シアン化物を反応させて化合物（XIX）を製造する。本反応は、常法に従い反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

用いる無機シアン化物としては例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅（I）などが挙げられる。これら無機シアン化物の使用量は、化合物（V）に対し、好ましくは1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）である。

また、該反応は、反応促進剤としてヨウ化ナトリウムなどのヨウ化アルカリ金属を1当量ないし大過剰（好ましくは1～10当量）加えてもよい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば水、アルコール類（例えば、メタノールやエタノールなど）、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなど）、ハロゲン化炭化水素（例えば、塩化メチレン、クロロホルムなど）、炭化水素類（例えばヘキサン、ペンタンなど）、芳香族炭化水素類（例えばベンゼン、トルエンなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど）などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約0℃～約200℃で行うことができる。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

[工程1-b]

本法では、化合物（II-1）とシアン化水素をいわゆる光延反応により反応させて化合物（XIX）を製造する。本反応は前記F法における化合物（II-1）と化合物（IV-1）を反応させることによる化合物（I-8）の製造と同様にして行われる。

なお、上記反応はシアン化水素のかわりにシアン化水素源としてシアノヒドリン（例えばアセトンシアノヒドリンなど）を用いてもよい。

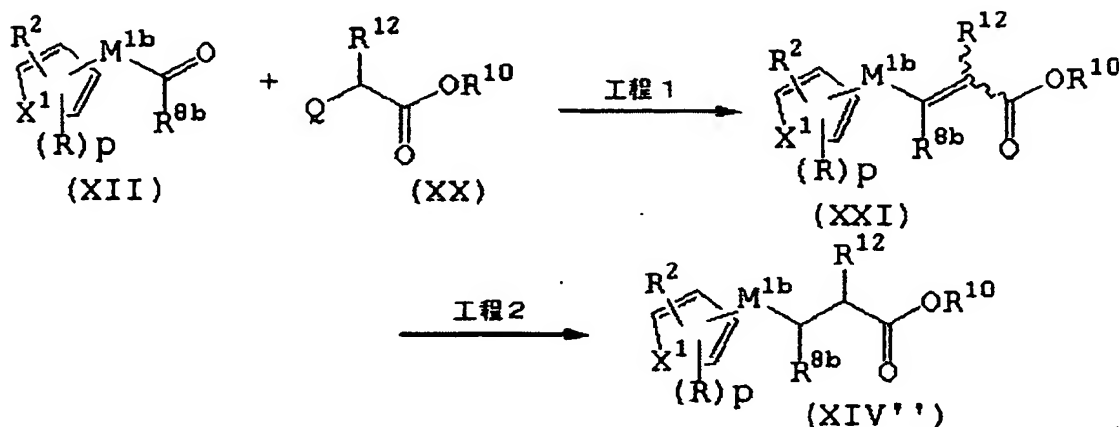
[工程2]

本法では、工程1-aまたは工程1-bで得た化合物（XIX）を加水分解することにより、化合物（VI'）を製造する。本反応は前記A法における化合物（I-2）

の加水分解による化合物 (I-1) の製造と同様にして行われる。

J 法における化合物 (XIV) (M 法で原料化合物として用いられる化合物 (XIV') も含む) として、 M^1 が置換されていてもよい炭素数 2 以上の 2 価の脂肪族炭化水素基である化合物 (XXI) および化合物 (XIV'') は、例えば下記 R 法により製造される。

[R 法]



[式中、 R^{12} は水素原子、アルキル基または前記した M^1 における「2 価の脂肪族炭化水素基」が有していてもよい置換基から適宜選択される置換基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{12} におけるアルキル基は、直鎖状または分枝状のアルキル基であり、炭素数に特に限定はなく、好ましくは 18 以下であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。

[工程 1] 化合物 (XXI) の製造

化合物 (XII) を、

(1) ホスホニウム塩 (XX) ($Q = PR^7_3$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆる Wittig 反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル (XX) ($Q = P(O)(OR^7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆる

Wittig-Horner-Emmons反応

により、化合物 (XXI) が得られる。本反応は前記 I-1 法の [工程 1 a] における Wittig 反応あるいは Wittig-Horner-Emmons 反応による化合物 (I-1 2 a') の製造と同様にして行われる。

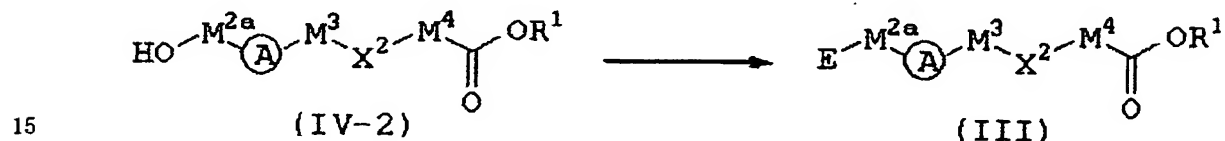
- 5 化合物 (XX) は、自体公知の方法またはそれに準ずる方法により製造することができ、市販品としても入手しうる。

[工程 2] 化合物 (XIV'') の製造

- 10 工程 1 で得られた化合物 (XXI) の二重結合を還元して化合物 (XIV'') を得る方法である。本反応は前記 I 法の [工程 2 a] における化合物 (I-1 2 a') の水素添加による化合物 (I-1 2 a) の製造と同様にして行われる。

D 法における化合物 (III) は、例えば下記 S 法により製造される。

[S 法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (IV-2) の水酸基を脱離基 E へ変換することにより、化合物 (III) を製造する。本反応は前記 L 法における化合物 (II-1) の水酸基を脱離基 E へ変換することによる化合物 (V) の製造と同様にして行われる。

20

I-1 法における化合物 (XI) は、例えば下記 T 法により製造される。

[T 法]



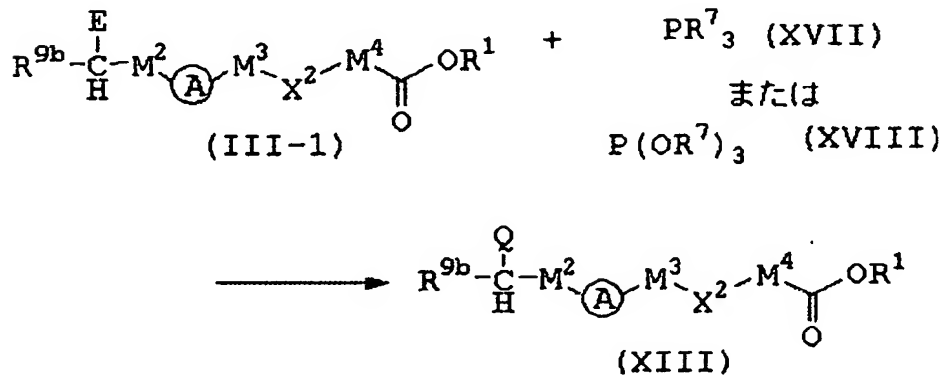
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (IV-3) を酸化することにより化合物 (XI) を製造する。本

反応は前記P法における化合物(II-1")の酸化による化合物(XII)の製造と同様にして行われる。

I-2法における化合物(XIII)は、例えば下記U法により製造される。

5 [U法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本反応は化合物(XIII)のQがP(O)(OR⁷)₂の場合には化合物(III-1)と化合物(XVII)との反応により、化合物(XIII)のQがPR⁷₃の場合には化合物(III-1)と化合物(XVIII)との反応により製造する方法である。本反

10 応は前記O法における化合物(V')を化合物(XVII)または化合物(XVIII)と反応させることによる化合物(X)の製造と同様にして行われる。

なお、本工程における化合物(III-1)は、化合物(III)に包含され、前記S法に示した方法などにより製造される。

15

E法における化合物(IV)、F法における化合物(IV-1)、G法における化合物(VII)、H法における化合物(IX)、S法における化合物(IV-2)、および、T法における化合物(IV-3)(これらの化合物は全て下式V法における化合物

(XXII)に包含されうる)は、例えば下記V法により製造される。

20 [V法]



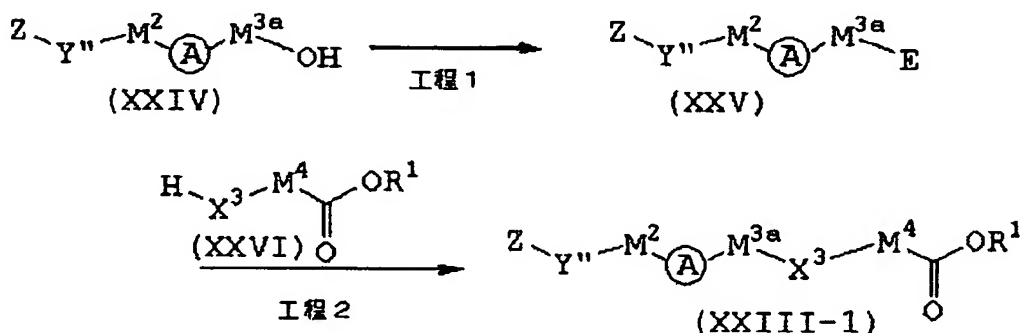
[式中、Zはアミノの保護基、カルボキシの保護基、ヒドロキシの保護基、メル

カプトの保護基を、 $-Y''$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^3)-$ または $-C(=O)-O-$ (但し、カルボニル炭素は M^2 と結合する) を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Zで示される「保護基」は、後述する保護基と同様のものなどが用いられる。
 5 本法では、化合物 (XXIII) の保護基を脱保護することにより、化合物 (XXII) を製造する。保護基を脱保護する反応は、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば「PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS」Second Edition (JOHN WILEY & SONS, INC.) などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

V法における化合物 (XXIII) として、 X^2 が $-O-$ または $-S-$ であり、 M^3 が結合手でない化合物 (XXIII-1) は、例えば下記W法により製造される。

[W法]



[式中、 X^3 は $-O-$ または $-S-$ を、 M^{3a} は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M^{3a} における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記 M^1 における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義である。

20 [工程 1]

本法では、化合物 (XXIV) の水酸基を脱離基 E へ変換することにより、化合物 (XXV) を製造する。本反応は前記 L 法における化合物 (II-1) の水酸基を脱離基 E へ変換することによる化合物 (V) の製造と同様にして行われる。

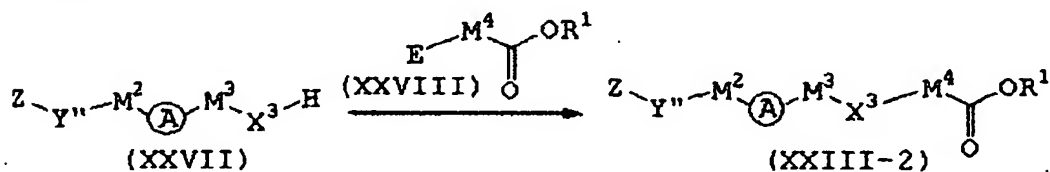
[工程 2]

本法では、工程 1 で得られた化合物 (XXV) と化合物 (XXVI) との反応により化合物 (XXIII-1) を製造する。本製造法は、例えば前記 D 法における化合物 (II) と化合物 (III) との反応により (I-7) を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

- 5 W法 [工程 2] における化合物 (XXVI) は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

V法における化合物 (XXIII) として、 X^2 が $-O-$ または $-S-$ である化合物 (XXIII-2) は、例えば下記 X 法により製造される。

10 [X法]



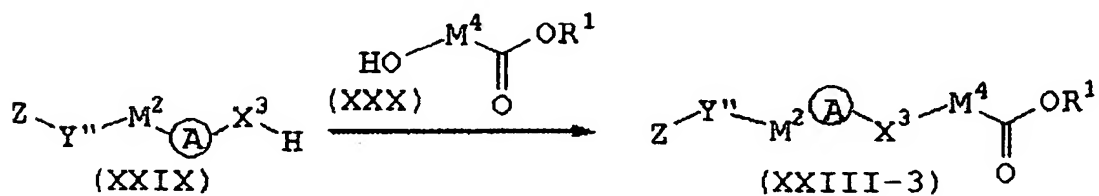
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

- 15 本法では、化合物 (XXVII) と化合物 (XXVIII) との反応により化合物 (XXIII-2) を製造する。本製造法は、例えば前記 D 法における化合物 (II) と化合物 (III) との反応により (I-7) を製造する方法と同様の反応条件下で行われる。

なお、上記 X 法における化合物 (XXVIII) は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

- 20 V法で原料化合物として用いられる化合物 (XXIII) において、 X^2 が $-O-$ または $-S-$ であり、 M^3 が結合手である化合物 (XXIII-3) は、例えば下記 Y 法により製造される。

[Y法]



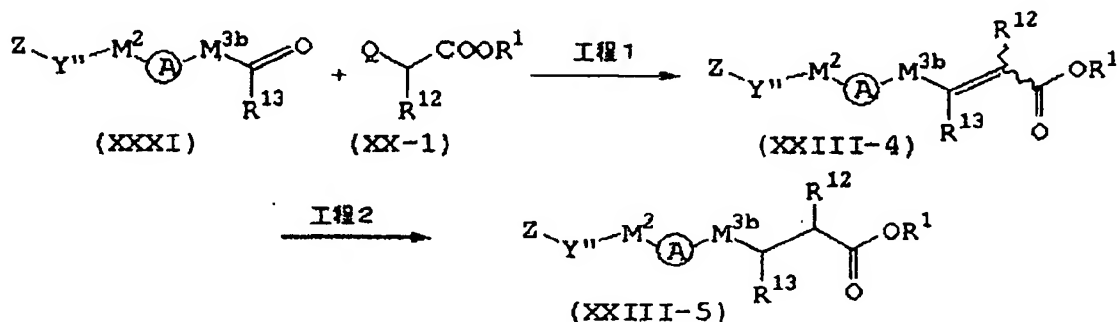
[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XXIX) と化合物 (XXX) をいわゆる光延反応により反応させて化合物 (XXIII-3) を製造する。本反応は前記 F 法における化合物 (II-1) と化合物 (IV-1) を反応させることによる化合物 (I-8) の製造と同様にして行われる。

5 なお、上記 Y 法における化合物 (XXX) は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

V法における化合物 (XXIII) として X^2 および M^4 がともに結合手であり、 M^3 が置換されていてもよい炭素数 2 以上の 2 価の脂肪族炭化水素基である化合物 (XXIII-4) または化合物 (XXIII-5) は、例えば下記 Z 法により製造される。

[Z法]



15 [式中、M³、^b は結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、R¹、³ は水素原子、アルキル基または前記したM¹ における「2価の脂肪族炭化水素基」が有していても良い置換基から適宜選択される置換基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。]

M^{3 b}における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」は、前記M¹における「置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基」と同義であり、R^{1 3}におけるアルキル基は、直鎖状または分枝状のアルキル基であり、炭素数に特に限定はなく、好ましくは18以下であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどなどが挙げられる。

〔工程 1〕 化合物 (XXIII-4) の製造

化合物 (XXXI) を、

(1) ホスホニウム塩 (XX-1) ($Q = P R^7_3$) から誘導されるホスホニウムイリドと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig反応、あるいは

(2) アルキル亜リン酸ジエステル (XX-1) ($Q = P(O)(OR^7)_2$) から誘導されるホスホナートカルボアニオンと反応させてオレフィンを得るいわゆるWittig-Horner-Emmons反応、

によって、化合物 (XXIII-4) を得る。本反応は前記 I 法の [工程 1 a] におけるWittig反応あるいはWittig-Horner-Emmons反応による化合物 (I-12a') の製造と同様に行われる。

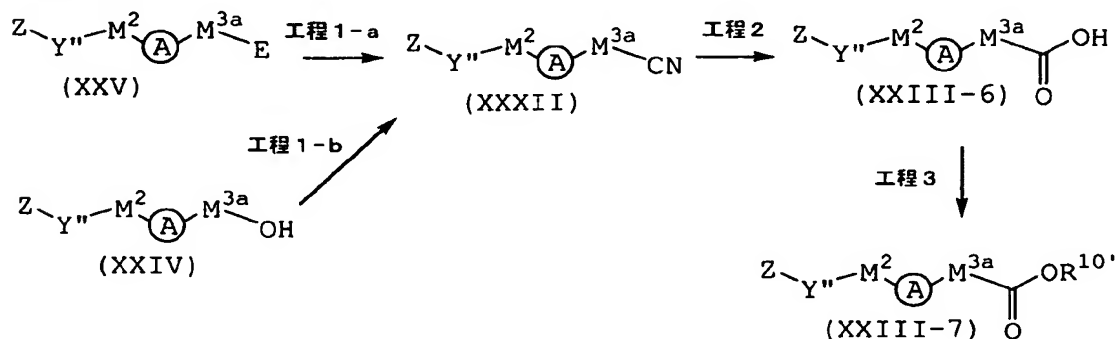
化合物 (XX-1) は、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。

[工程 2] 化合物 (XXIII-5) の製造

工程 1 で得られた化合物 (XXIII-4) の二重結合を還元して化合物 (XXIII-5) を得る方法である。本反応は前記 I 法の [工程 2 a] における化合物 (I-12a') の水素添加による化合物 (I-12a) の製造と同様に行われる。

V法における化合物 (XXIII) として X^2 および M^4 がともに結合手であり、 R^1 が水素原子であり、かつ、 M^3 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である化合物 (XXIII-6)、および、化合物 (XXIII) として X^2 および M^4 がともに結合手であり、 M^3 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基であり、かつ、 R^1 が水素原子でない化合物 (XXIII-7) は、例えば下記 A a 法により製造される。

[A a 法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

[工程 1-a]

本法では、化合物 (XXV) と無機シアン化物を反応させて化合物 (XXXII) を製造する。本反応は前記 Q 法の [工程 1-a] における化合物 (V) を無機シアン化物と反応させることによる化合物 (XIX) の製造と同様にして行われる。

[工程 1-b]

本法では、化合物 (XXIV) とシアン化水素をいわゆる光延反応により反応させて化合物 (XXXII) を製造する。本反応は前記 F 法における化合物 (II-1) と化合物 (IV-1) を反応させることによる化合物 (I-8) の製造と同様にして行われる。

なお、上記反応はシアン化水素のかわりにシアン化水素源としてシアノヒドリン (例えばアセトンシアノヒドリンなど) を用いてもよい。

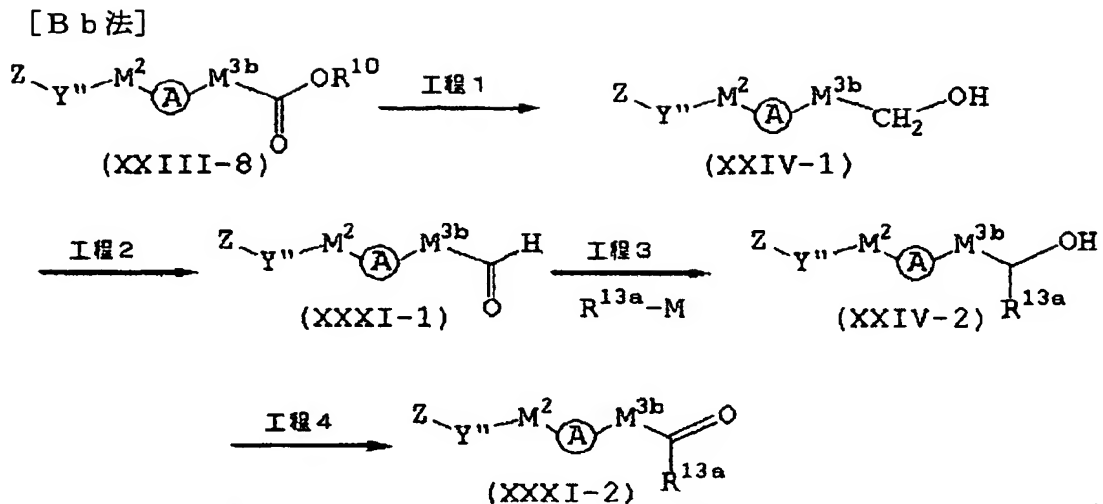
[工程 2]

本法では、工程 1-a または工程 1-b で得た化合物 (XXXII) を加水分解することにより、化合物 (XXIII-6) を製造する。本反応は前記 A 法における化合物 (I-2) の加水分解による化合物 (I-1) の製造と同様にして行われる。

[工程 3]

本法では、工程 2 で得た化合物 (XXIII-6) をエステル化することにより、化合物 (XXIII-7) を製造する。本反応は、自体公知の反応であり、例えば第 4 版実験化学講座 (丸善) 第 22 巻有機合成 I V、43-51 頁などに記載あるいは引用されている条件に準じてあるいは参考にして行うことができる。

W 法 [工程 1] における化合物 (XXIV)、および Z 法における化合物 (XXXI) は、公知化合物、自体公知の方法で製造することができ、市販品としても入手しうる。また、化合物 (XXIV) (下記 B b 法での化合物 (XXIV-1)、化合物 (XXIV-2)) および化合物 (XXXI) (下記 B b 法での化合物 (XXXI-1)、化合物 (XXXI-2)) は、たとえば下記 B b 法によって、化合物 (XXIII-8) (A a 法で製造される化合物 (XXIII-6)、化合物 (XXIII-7)、Z 法で製造される化合物 (XXIII-4)、化合物 (XXIII-5) をあわせた化合物を示す) から製造される。



[式中、 R^{13a} は置換されていてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

- 5 ここで、上記 R^{13a} における「置換されていてもよい炭化水素基」は、前記 R^1 における「置換されていてもよい炭化水素基」と同義である。

[工程 1]

- 10 化合物 (XXIV-1) は、J 法における化合物 (XIV) の還元による化合物 (II-1) の製造と同様の条件下で、化合物 (XXIII-8) を還元することにより製造される。

[工程 2]

化合物 (XXXI-1) は、前記した P 法における化合物 (II-1'') の酸化による化合物 (XII) の製造と同様の条件下で、化合物 (XXIV-1) を酸化することで製造される。

- 15 [工程 3]

化合物 (XXIV-2) は、前記した P' 法における化合物 (XII-1) と $\text{R}^{8a}-\text{M}$ との反応による化合物 (II-2) の製造と同様の条件下で、化合物 (XXXI-1) を $\text{R}^{13a}-\text{M}$ と反応させることで製造される。

[工程 4]

- 20 化合物 (XXXI-2) は、前記した P 法における化合物 (II-1'') の酸化による化合物 (XII) の製造と同様の条件下で、化合物 (XXIV-2) を酸化することで製造される。

J法における化合物 (XIV) として、 M^1 が結合手であり、 R^{10} が置換されていてもよい炭化水素基である化合物、または、M法における化合物 (XIV') として M^1 が結合手である化合物は、自体公知の方法により製造することができる。

5 X^1 が酸素原子であるフランカルボン酸エステルについては、例えば第4版実験化学講座 (丸善) 第24巻有機合成VI、500-504頁、特開平11-60569、Synthesis、12、1027頁 (1983) などに記載あるいは引用されている方法により、 X^1 が硫黄原子であるチオフェンカルボン酸エステルについては、
10 例えば第4版実験化学講座 (丸善) 第24巻有機合成VI、513-517頁などに記載あるいは引用されている方法により製造することができる。

化合物 (I) の R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、環A、 M^1 、 M^2 、 M^3 がそれぞれ有する置換基において、その置換基に変換可能な官能基 (例えば、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボニル基、メルカプト基、エステル、シアノ基、スルホ基、ハロゲン原子など) を有する場合、自体公知の方法又はそれに準ずる方法
15 によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

例えばカルボキシ基の場合、エステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えばアミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等
20 の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化 (オキシム化、ヒドラゾン化を含む)、(チオ) ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化等の反応により変換可能である。メルカプト基の場合、アルキル化、酸化等の反
25 応により変換可能である。エステル、シアノ基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。

また、上記目的化合物および原料化合物を合成する各反応において、使用される原料化合物は、置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、メルカプトを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的とする化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、 $C_6 - 10$ アリールオキシカルボニル（例えば、フェノキシカルボニルなど）、 $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ホルミル、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシの保護基としては、例えば置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ホルミル、ニトロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシの保護基としては、例えば置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、 $C_6 - 10$ アリールオキシカルボニル（例えば、フェノキシカルボニルなど）、

C₇-₁。アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ホルミル、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子（例えば、フルオロ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など）、C₁-₆。アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、C₇-₁。アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ニトロなどで置換されていてもよい。メルカプトの保護基としては、例えばヒドロキシの保護基として用いられる保護基と同様のものなどが用いられる。

10 また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

15 反応混合物からの化合物（I）およびその原料の分別精製は、通常の分別精製手段（例、抽出、濃縮、ろ過、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー）に従って行われる。

20 かくして得られる化合物（I）が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和等）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

25 化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体となり得る場合には、これらの異性体も本発明の化合物（I）として包含されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

5 ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

10 2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

20 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）
25 が分子内にヒドロキシまたは1、2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等）などとの縮合することにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボキシを有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬と

を縮合することにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解することにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

5 本発明の化合物（I）およびその薬理学的に許容され得る塩は、PPARに作用することにより、PPARに関連する疾患（たとえば、脂質代謝異常症およびその続発症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化性疾患およびその続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、耐糖能不全など）に対する優れた予防・治療作用を示す。このため、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、
10 ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等）において、PPAR制御剤およびPPARに関連する疾患（たとえば、脂質代謝異常症およびその続発症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化性疾患（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、耐糖能不全など）の予防または治療剤として有用である。本発明の化合物（I）は、高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパクーコレステロール低下剤、動脈硬化巢の進展抑制剤などとしても有用である。さらに、本発明の化合物（I）はGPR40受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進剤や糖尿病などの予防または治療剤としても有用である。

20 以下に、試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

 本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

試験例1（PPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性）

 参考例8aで得られたPPAR γ :RXR α :4ERPP/CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清〔ライフテクノロジー社（Life Technologies, Inc.）製、

米国]を含むハムF12培地[ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国]で培養した後、96ウェルホワイトプレート[コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation) 製、米国]へ 2×10^4 cells/wellとなるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晚培養した。

- 5 一晚培養した96ウェルホワイトプレートより培地を除去後、80 μ lの0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) を含むハムF12培地と被検化合物20 μ lとを添加し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で18~24時間培養した。培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) (BIO WHITTAKER 社)で2倍希釈したピッカジーン7.5 (和光純薬製)を40 μ l添加し、攪拌後、
- 10 1420 ARVOマルチラベルカウンター (Multilabel Counter) (ワラック (Wallac) 社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物100 nM添加時のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。結果を[表1]に示す。

15 [表1]

| 実施例番号 | 誘導倍率 |
|-------|------|
| 1 (3) | 2.8 |
| 5 (2) | 2.3 |

25 このように、本発明化合物は、優れたPPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

試験例2 (PPAR δ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例9aで実施したトランスフェクションから18~24時間後のCOS-1細胞を回収し、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純薬

製)を含むDMEM培地[ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国]に懸濁後、96ウェルホワイトプレート(コーニング社製、米国)の各ウェルへ 1×10^4 cells/wellとなるように80 μ lずつ播種した。続いて、被験化合物を20 μ l添加し、37℃、5%CO₂条件下36~48時間培養した。96ウェルホワイトプレートより培地を除去後、HBSS (HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) (BIO WHITTAKER社)で2倍希釈したピッカジーンLT7.5(和光純薬)を40 μ l添加し、攪拌後、1420 ARVOマルチラベルカウンター(Multilabel Counter) (ワラック(Wallac)社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被験化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被験化合物10 nM添加時のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。結果を[表2]に示す。

[表2]

15

| 実施例番号 | 誘導倍率 |
|--------|------|
| 5 (9) | 6.7 |
| 6 (4) | 7.4 |
| 6 (6) | 6.6 |
| 6 (24) | 6.8 |
| 6 (26) | 5.6 |

20

25

このように、本発明化合物は、優れたPPAR δ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

試験例3 (PPAR α -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例12aで実施したトランスフェクションから18~24時間後のCOS-

- 1細胞を回収し、0.1%のBSA（脂肪酸不含）（和光）を含むDMEM培地
[ライフテクノロジー社（Life Technologies, Inc.）製、米国]に懸濁後、96
ウェルホワイトプレート（コーニング社製、米国）の各ウェルへ 1×10^4 cells
個の細胞を $80 \mu\text{l}$ ずつ播種した。続いて、化合物を $20 \mu\text{l}$ 添加し、36-4
5 8時間、37℃で炭酸ガスインキュベーターで培養した。96ウェルホワイトブ
レートより培地を除去後、HBSS（HANKS' BALANCED SALT SOLUTION）（BIO WHITTAKER
社）で2倍希釈したピッカジーンLT7.5（和光純薬）を $40 \mu\text{l}$ 添加し、攪拌
後、1420 ARVOマルチラベルカウンター（Multilabel Counter）（ワラ
ック（Wallac）社）を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- 10 化合物10 nMを添加したウェルのルシフェラーゼ活性より、化合物を添加し
ていないコントロールのルシフェラーゼ活性を1としたときの誘導倍率を算出し
た。結果を[表3]に示す。

[表3]

15

20

| 実施例番号 | 誘導倍率 |
|-------|------|
| 1 | 10.2 |
| 2 (1) | 10.9 |
| 5 (5) | 10.1 |
| 6 | 9.3 |
| 6 (1) | 8.9 |
| 6 (2) | 9.2 |

25

このように、本発明化合物は、優れたPPAR α -RXR α ヘテロ二量体リ
ガンド活性を有することが分かった。

試験例4（GPR40に対する受容体機能調節作用（アゴニスト作用））

ヒトGPR40を発現させたCHO細胞株 (No. 104) を 3×10^4 個/
 100 μ L の細胞が含まれるように希釈し、Black walled 96-
 well plate (Costar) に1穴あたり100 μ L ずつ分注後、C
 O₂ 培養器にて一晚培養した。細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPR (Mo
 5 l e c u l a r D e v i c e) を用いて測定した。方法を以下に記載した。F
 l u o - 3 A M (D O J I N) 50 μ g を 21 μ L DMSO (D O J I N)
 に溶解し、さらに等量の20%プルロン酸 (M o l e c u l a r P r o b e s)
 を加え混合後、105 μ L の牛胎児血清を添加した10.6 mL のアッセイバッ
 10 ファー [HBSS (I n v i t r o g e n) 1 L に 1 M H E P E S (pH 7.
 4) (D O J I N) を 20 mL 添加し、プロベネシド (S i g m a) 710 mg
 を 1 N N a O H 5 mL に溶解後さらに上記のHBSS/HEPES溶液5 m
 L を加え混合した溶液10 mL を添加し調製する。] に加え、蛍光色素溶液を調
 製した。細胞プレートの培地を除き、直ちに蛍光色素溶液を1穴あたり100 μ
 L ずつ分注後、C O₂ 培養器にて1時間培養し、細胞に蛍光色素を取り込ませた。
 15 培養後の細胞は上記のアッセイバッファーを用いて洗浄した。細胞に添加する化
 合物はアッセイバッファーを用いて各々の濃度に希釈し、試験サンプル用プレー
 トに分注した。以上の前処置を施した後、FLIPRにて化合物添加後の細胞内
 カルシウム濃度の変動を測定しアゴニスト作用を調べた。反応開始30秒後の蛍
 光強度値の変化を用いた用量反応曲線より、E C₅₀ 値を算出した。

20

〔表4〕

GPR40に対する受容体機能調節作用

| 実施例番号 | E C ₅₀ , μ M |
|--------|-----------------------------|
| 5 (8) | 0.10 |
| 5 (10) | 0.87 |
| 5 (11) | 0.58 |
| 6 (4) | 0.18 |

25

99

6 (6) 0. 1 6

6 (7) 0. 2 9

.....
γ リノレン酸 2. 0

5

表4の結果から、本発明の化合物は、優れたGPR40受容体機能調節作用を有することが分かった。

10

以下の参考例1a～12aに記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatisら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989年）に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

参考例1a（ヒトPPARδ遺伝子のクローニング）

15

ヒトPPARδ遺伝子のクローニングは、膵臓cDNA（東洋紡、QUICK-Clone cDNA）を鋳型とし、Schmidt, A. らが報告（Mol. Endocrinol, 6, p 1634-1641（1992））しているPPARδ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PARδ-U ; 5'-AAC GGT ACC TCA GCC ATG GAG CAG CCT CAG GAG G-3'（配列番号：1）

PARδ-L ; 5'-TAA GTC GAC CCG TTA GTA CAT GTC CTT GTA GAT C-3'（配列番号：2）

20

を用いたPCR法により行った。

25

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100（宝酒造）を用いたホット・スタート（Hot Start）法で行った。下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP 溶液 3 μl、12.5 μMプライマー溶液各 2.5 μl、滅菌蒸留水 10 μlを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓cDNA（1 ng/ml）を 1 μl、10 x LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP 溶液 1 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase（宝酒造）0.5 μl、滅菌蒸留水 24.5 μlを混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100（宝酒造）を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー（パーキンエルマー社、米国）にセット

した後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを45回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、PPAR δ 遺伝子を含む1.4kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector(宝酒造)に挿入することによりプラスミドpTBT-hPPAR δ を作製した。

参考例2a (ヒトRXR α 遺伝子のクローニング)

ヒトRXR α 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Mangelsdorf, D. J. らが報告 (Nature, 345 (6272), p 224-229 (1990)) しているRXR α 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (配列番号: 3)

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (配列番号: 4)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10x LA PCR Buffer 2 μ l、2.5mM dNTP溶液3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ l、滅菌蒸留水10 μ lを混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1 ng/ml) を1 μ l、10x LA PCR Buffer 3 μ l、2.5mM dNTP溶液1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ l、滅菌蒸留水24.5 μ lを混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社、米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、RXR α 遺伝子を含む1.4kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpTBT-hRXR α を得た。

参考例 3 a (ヒト PPAR δ 、RXR α 発現用プラスミドの作製)

プラスミド pMCMVneo の 5.6 K b KpnI-SalI 断片と参考例 1 a 記載のプラスミド pTBT-hPPAR δ の hPPAR δ 遺伝子を含む 1.3 k b KpnI-SalI 断片を連結し、プラスミド pMCMVneo-hPPAR δ を作製した。

5

参考例 4 a (ヒト PPAR δ 、RXR α 発現用プラスミドの作製)

プラスミド pMCMVneo の 5.6 K b EcoRI-SalI 断片と参考例 2 a 記載のプラスミド pTBT-hRXR α の hRXR α 遺伝子を含む 1.4 k b EcoRI-XhoI 断片を連結し、プラスミド pMCMVneo-hRXR α を作製した。

10

参考例 5 a (レポータープラスミドの作製)

アシル CoA オキシダーゼの PPAR 応答性エレメント (PPRE) を含む DNA 断片は、以下の 5' 末端リン酸化合成 DNA を用いて作製した。

PPRE-U : 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCGGGAG-3' (配列番号 : 5)

15 PPRE-L : 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCTGGTCCCCTG-3' (配列番号 : 6)

まず、PPRE-U、PPRE-L をアニーリングした後、プラスミド pBlueScript SK の SalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPRE が 4 個タンデムに連結したプラスミド pBSS-PPRE4 を選択した。

20 HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TK プロモーター) 領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を鋳型とし、Luckow, B らが報告 (Nucleic Acids Res., 15 (13), p5490 (1987) しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考

25

に作製したプライマーセット

TK-U : 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCATTG-3' (配列番号 : 7)

TK-L : 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号 : 8)

を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート

(Hot Start) 法で行った。まず、10 x LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP溶液 3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ lを混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1 μ l、10 x LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ lを混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TKプロモーターを含む140bpのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素BglIIIとNcoIで切断することにより得たTKプロモーターを含む断片をプラスミド pGL3-Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] のBglIII-NcoI断片と連結してプラスミド pGL3-TKを作製した。

得られたプラスミド pGL3-TKのNheI-XhoI断片4.9kbとプラスミド pBSS-PPRE4のNheI-XhoI断片200bpを連結することにより、プラスミド pGL3-4ERPP-TKを作製した。このプラスミド pGL3-4ERPP-TKをBamHI (宝酒造製) で切断した後、T4DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化してDNA断片を得た。一方、pGFP-C1 (東洋紡製) をBsu36I (NEB) で切断した後、T4DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、1.6kbのDNA断片を得た。両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neoを構築した。

続いて、レポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neoのPPAR応答性エレメント (PPRE) の向きを逆向きにしたレポータープラスミドを作製した。すなわち、プラスミド pGL3-TKのKpnI-NheI断片4.9kbとプラスミド pBSS-PPRE4のKpnI-XbaI断片200bpを連結することによりプラスミド

pGL3-PPRE4-TKを作製した。プラスミドpGL3-PPRE4-TKをBamHI (宝酒造)で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造)処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP-C1 (東洋紡)をBsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造)処理により末端平滑化し、1.6kbのDNA断片を得た。両者を連結することによりレポータープラスミドpGL3-PPRE4-TK neoを構築した。

参考例 6 a (ヒト P P A R γ 遺伝子のクローニング)

ヒト P P A R γ 遺伝子のクローニングは、心臓 c D N A (東洋紡製、商品名 : QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Greeneらが報告 (G e n e E x p r . , 4 (4 - 5) , p 2 8 1 - 2 9 9 (1 9 9 5)) している P P A R γ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PAG-U : 5' -GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3' (配列番号 : 9)

PAG-L : 5' -GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3' (配列番号 : 10)

を用いた P C R 法により行った。

P C R 反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 \times LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ lを混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μ l、10 \times LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ lを混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70 $^{\circ}$ C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え P C R の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 $^{\circ}$ C で 2 分間処理した。さらに、95 $^{\circ}$ C で 15 秒間、68 $^{\circ}$ C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 8 分間処理した。

得られた P C R 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、P P A R γ 遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド p T B T - h P P A R γ を得た。

参考例 7 a (ヒト PPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドの作製)

プラスミド pVgRXR [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の 7.8 kb FspI-NotI断片と参考例 2 a で得られたプラスミド pTBT-hRXR α の RXR α 遺伝子を含む 0.9 kb FspI-NotI断片を連結し、プラスミド pVgRXR 2 を作製した。次に、pVgRXR 2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。

一方、参考例 6 a で得られたプラスミド pTBT-hPPAR γ を SalI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、1.4 kb のヒト PPAR γ 遺伝子を含む DNA 断片を得た。

両 DNA 断片を連結することにより、プラスミド pVgRXR 2-hPPAR γ を構築した。

参考例 8 a (ヒト PPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発現細胞の取得)

10%ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハム F12 培地 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を用いて 150cm² セルカルチャーフラスコ [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で生育させた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞を PBS (Phosphate-buffered saline) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で洗浄して遠心分離 (1000rpm, 5分) し、PBS で懸濁した。次に、ジーンパルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国] を用いて、下記の条件に従って、DNA を細胞に導入した。

すなわち、0.4 cm ギャップのキュベットに、 8×10^6 細胞と参考例 7 a で得られたプラスミド pVgRXR 2-hPPAR γ 10 μ g と参考例 5 a で

得られたレポータープラスミド pGL3-4 ERPP-TK neo 10 μ g を加え、電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960 μ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を 10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地に移し、24 時間培養し、再び細胞を剥がして遠心分離し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を 500 μ g/ml とゼオシン [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] を 250 μ g/ml になるように加えた 10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で懸濁し、 10^4 細胞/ml となるように希釈して 96 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、37°C の炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

次に、得られた形質転換株を 24 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、10 μ M 塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR γ :RXR α :4 ERPP/CHO-K1 細胞を選択した。

参考例 9 a (ヒト PPAR δ 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドの COS-1 細胞への導入)

COS-1 細胞を 150 cm² セルカルチャーフラスコ (コーニング社製、米国) に 5×10^6 cells/50 ml 播種し、37°C、5% CO₂ 条件下 24 時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン (インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国) を用いて行った。トランスフェクション混合液は、125 μ l のリポフェクトアミン、100 μ l の PLUS Reagent、2.5 μ g の pMCMV neo-h PPAR δ (参考例 3 a で得たもの)、2.5 μ g の pMCMV neo-h RXR α (参考例 4 a で得たもの)、5 μ g のレポータープラスミド pGL3-4 ERPP-TK neo (参考例 5 a で得たもの)、5 μ g の pRL-tk [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 5 ml の opti-MEM (インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国) に混合して作製した。opti-MEM で洗浄した COS-1 細胞に上記トランスフェクション混合液と 20 ml の opti-MEM を添加し、37°C、5% CO₂ 条件下、3 時間培養した。次いで、0.1% 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純

薬)を含むDMEM培地[ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国]を25ml添加し、37℃、5%CO₂条件下18~24時間培養した。

参考例10a (ヒトPPAR α 遺伝子のクローニング)

5 ヒトPPAR α 遺伝子のクローニングは、肝臓cDNA(東洋紡, QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、Sher, T.らが報告(Biochemistry, 32, p5598-5604 (1993))しているPPAR α 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

10 PAA-U: 5' -AAA GGA TCC CGC GAT GGT GGA CAC AGA AAG CCC-3' (配列番号: 11)

PAA-L: 5' -CCC GTC GAC TCA GTA CAT GTC CCT GTA GAT CTC-3' (配列番号: 12)

を用いたPCR法により行った。

15 PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた ホット・スタート (Hot Start) 法で行った。下層混液として、10 x native pfu Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP溶液 3 μ l、12.5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ l を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト肝臓cDNA (1 ng/ml) を 1 μ l、10 x native pfu Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 1 μ l、native pfu DNA polymerase (STRATAGENE社、米国) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ l を混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを45回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

25 得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、PPAR α 遺伝子を含む1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue Blunt vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミド pTBB-hPPAR α を作製した。

参考例11a (ヒトPPAR α 発現用プラスミドの作製)

プラスミドpMCMVneoの5.6 K b KpnI-SalI断片と参考例10a記載のプラスミドpTBB-hPPAR α のヒトPPAR α 遺伝子を含む1.4 k b KpnI-SalI断片を連結し、プラスミドpMCMVneo-hPPAR α を作製した。

- 5 参考例12a (ヒトPPAR α 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCOS1細胞への共導入)

COS-1細胞を150 cm²セルカルチャーフラスコ(コーニング社製、米国)に 5×10^6 cells/50ml播種し、37℃、5%CO₂条件下24時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン(インビトロジェン(Invitrogen)社製、米国)を用いて行った。トランスフェクション混合液は、125 μ lのリポフェクトアミン、100 μ lのPLUS Reagent、2.5 μ gのpMCMVneo-hPPAR α (参考例11aで得たもの)、2.5 μ gのpMCMVneo-hRXR α (参考例4aで得たもの)、5 μ gのレポータープラスミドpGL3-PPRE4-TK neo(参考例5aで得たもの)、5 μ gのpRL-tk[プロメガ(Promega)社製、米国]を5mlのopti-MEM(インビトロジェン(Invitrogen)社製、米国)に混合して作製した。opti-MEMで洗浄したCOS-1細胞に上記トランスフェクション混合液と20mlのopti-MEMを添加し、37℃、5%CO₂条件下、3時間培養した。次いで、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(BSA)(和光純薬)を含むDMEM培地[ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国]を25ml添加し、37℃、5%CO₂条件下18~24時間培養した。

本発明は、さらに下記の実施例および参考例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

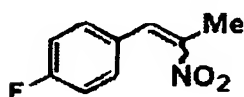
- 25 ¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200(200MHz)またはマーキュリー300(300MHz)で測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量%を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中

における室温(常温)とは、約20℃から約30℃の温度を表す。

なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s : シングレット、d :
 ダブルレット、t : トリプレット、q : クアルテット、br : 幅広い、dd : ダブルダブ
 レット、dt : ダブルトリプレット、td : トリプルダブルレット、dq : ダブルクアル
 テット、tt : トリプルトリプレット、ddd : ダブルダブルダブルレット、m : マルチ
 プレット、Hz : ヘルツ、CDCl₃ : 重クロロホルム、DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキ
 シド、CD₃ OD : 重メタノール、% : 重量%。

参考例 1

10 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン

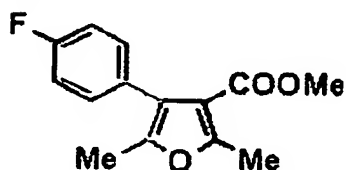


4-フルオロベンズアルデヒド(17.0g)、酢酸(11.5g)、メチル
 アミン・塩酸塩(3.70g)、酢酸ナトリウム(4.50g)およびニトロメ
 タン(41.2g)の混合物を100℃で1.5時間攪拌した。反応液を水で希
 釈した後、酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで
 乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジエチルエーテル-ヘキサンよ
 り結晶化して、目的物(18.4g)を結晶として得た。

融点59-61℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.45 (3H, s), 7.16 (2H, d), 7.44 (2H, dd),
 8.06 (1H, s).

参考例 2

4-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3-フロ酸メチル



1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼン(2.49g)
 のメタノール(20ml)溶液にピペリジン(1.36ml)とアセト酢酸メチ
 ル(1.60g)を室温で加えそのまま一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した

後、水（10 ml）および濃塩酸（3 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。
 反応液を酢酸エチルで2回抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した
 後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 5 イーにて精製し（酢酸エチル：ヘキサン＝1：9）、目的物（1.59 g）を固
 体として得た。冷メタノールより再結晶して、結晶を得た。

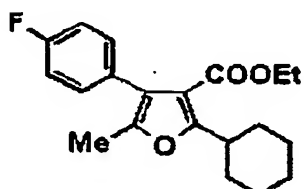
融点34-35°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.18 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 7.05 (2H, t), 7.21 (2H, dd).

参考例 2 (1) ~ 参考例 2 (3)

10 1-フルオロ-4-(2-ニトロ-1-プロペニル)ベンゼンと対応する β -
 ケトエステルより、参考例2に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 2 (1)

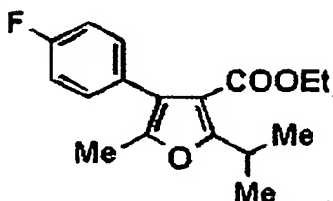
15 2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-フロ酸
 エチル



融点71-72°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (3H, t), 1.24-1.93 (10H, m), 2.17 (3H,
 s), 3.78 (1H, tt), 4.10 (2H, q), 7.04 (2H, t), 7.21 (2H, dd).

20 参考例 2 (2)

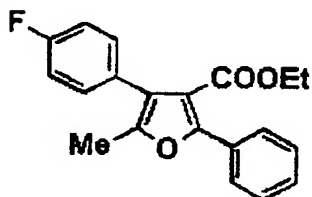
4-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-メチル-3-フロ酸エ
 チル



融点27-28℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (3H, t), 1.30 (6H, d), 2.18 (3H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 4.11 (2H, q), 7.04 (2H, t), 7.21 (2H, dd).

参考例 2 (3)

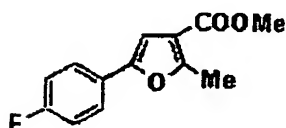
- 5 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - 3 - フロ酸エチル



融点78-79℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 (3H, t), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q), 7.09 (2H, t), 7.19-7.48 (5H, m), 7.82 (2H, dd).

10 参考例 3

- 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フロ酸メチル



- 1, 8 - アザビシクロ [5. 4. 0] - 7 - ウンデセン (44. 5 g) のトル
 エン (100 ml) 溶液に、氷冷下、アセト酢酸メチル (33. 9 g) のトルエ
 ン (50 ml) 溶液を氷冷下で滴下した。反応液をそのまま10分間攪拌した後、
 15 これに2 - クロロ - 4' - フルオロアセトフェノン (50. 4 g) のトルエン (1
 00 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を
 ろ過し、トルエンで洗浄した。得られたトルエン溶液をシリカゲルに通し、シリ
 カゲルを酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) で洗浄した。集めた溶液を減圧濃縮し
 20 て酢酸エチル - ヘキサンを除き、トルエン溶液を得、このトルエン溶液に4 - ト
 ルエンスルホン酸・1水和物 (5. 55 g) を加えて、100℃で2時間攪拌し
 た。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。
 有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生
 成物を冷メタノールから結晶化して、目的物 (37. 6 g) を結晶として得た。

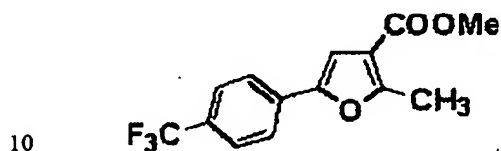
融点96-97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (2H, t), 7.60 (2H, dd).

参考例 3 (1) ~ 参考例 3 (9)

- 5 対応するフェナシルハライドと対応する β -ケトエステルより、参考例 3 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 3 (1)

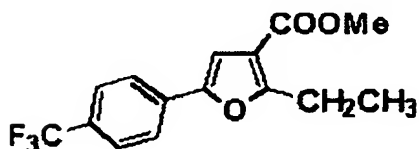
2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル



融点91-92°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.73 (2H, d).

参考例 3 (2)

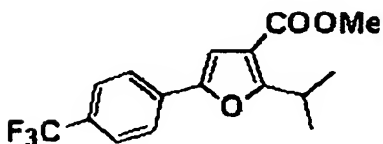
- 15 2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル



融点81-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 3.09 (2H, q), 3.86 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.72 (2H, d).

- 20 参考例 3 (3)

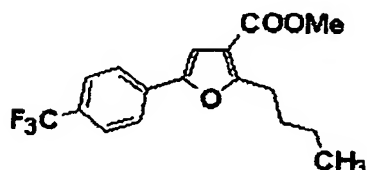
2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル



融点61-62°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (6H, d), 3.77-3.87 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.72 (2H, d).

参考例 3 (4)

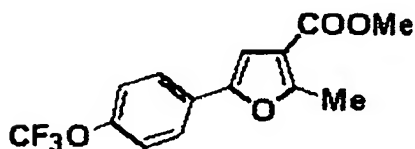
- 5 2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル



融点172-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.38-1.50 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.11 (2H, t), 7.04 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.74 (2H, d).

- 10 参考例 3 (5)

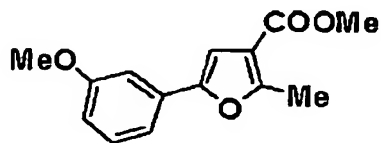
2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-フロ酸メチル



- 15 融点66-67°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.64 (2H, d).

参考例 3 (6)

5-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-フロ酸メチル

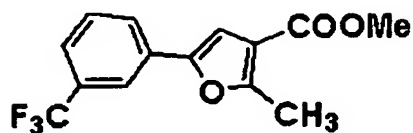


- 20 融点67-68°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.65 (3H, s), 3.85 (6H, s), 6.83 (1H, ddd), 6.88 (1H, s), 7.16-7.34 (3H, m).

参考例 3 (7)

113

2-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル

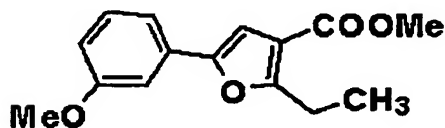


融点74-75°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.67 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.97 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, s).

5

参考例 3 (8)

2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フロ酸メチル

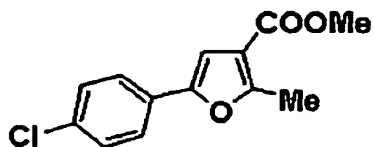


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t), 3.07 (2H, q), 3.85 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.82 (1H, ddd), 6.86 (1H, s), 7.16-7.32 (3H, m).

10

参考例 3 (9)

5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-3-フロ酸メチル

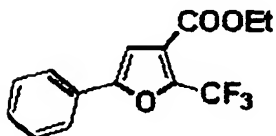


融点105-106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.64 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.56 (2H, d).

15

参考例 4

5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フロ酸エチル



20

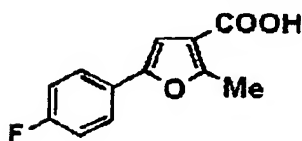
60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (5.51 g) の1, 2-ジ

メトキシエタン (100 ml) 懸濁液に 4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル (23.1 g) の 1, 2-ジメトキシエタン (50 ml) 溶液を室温で滴下した。反応液をそのまま 0.5 時間攪拌した後、これに 2-ブロモアセトフェノン (24.9 g) を室温で滴下し、さらに 80°C で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物をトルエン (200 ml) に溶解し、4-トルエンスルホン酸・1 水和物 (4.77 g) を加え、Dean-Stark トラップをつけた反応容器により脱水条件下で 8 時間加熱還流した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサンからヘキサン: 酢酸エチル = 15 : 1)、冷メタノールから結晶化して、目的物 (10.7 g) を結晶として得た。

融点 44-45°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (3H, t), 4.38 (2H, q), 7.05 (1H, s), 7.38-7.49 (3H, m), 7.68-7.74 (2H, m).

参考例 5

5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロ酸



5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロ酸メチル (15.36 g)、水酸化ナトリウム (5.25 g)、メタノール (100 ml)、水 (50 ml) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物 (13.4 g) を結晶として得た。

融点 217-218°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ 2.65 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.07

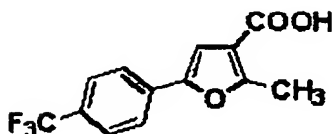
(2H, t), 7.60 (2H, dd).

参考例 5 (1) ~ 参考例 5 (6)

参考例 3 (1) ~ 参考例 3 (5)、参考例 4 で得た 3-フランカルボン酸エス
5 テル誘導体より、参考例 5 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 5 (1)

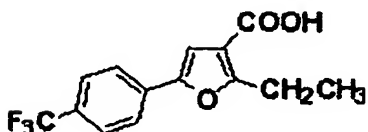
2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸



10 融点199-200°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.67 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.61 (2H, d),
7.72 (2H, d).

参考例 5 (2)

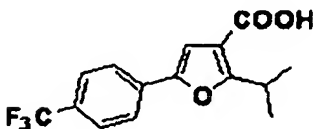
2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸



15 融点186-187°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.36 (3H, t), 3.14 (2H, q), 7.05 (1H, s),
7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d).

参考例 5 (3)

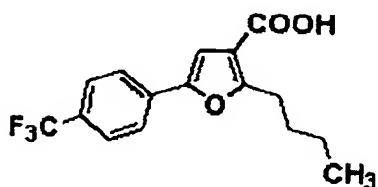
20 2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸



融点187-188°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.38 (6H, d), 3.80-3.94 (1H, m), 7.04 (1H,
s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d).

参考例 5 (4)

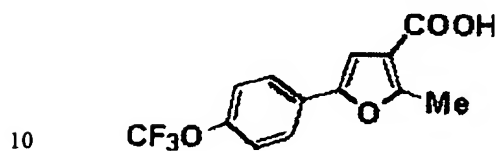
2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸



5 融点172-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.38-1.50 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 3.11 (2H, t), 7.04 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.74 (2H, d).

参考例 5 (5)

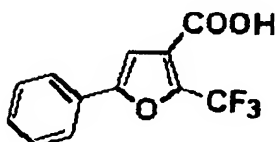
2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-フロ酸



10 融点145-146°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.70 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.24 (2H, d), 7.67 (2H, d).

参考例 5 (6)

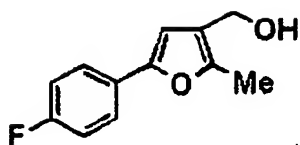
15 5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フロ酸



融点171-173°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.09 (1H, s), 7.37-7.48 (3H, m), 7.72 (2H, d).

20 参考例 6

[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メタノール



水素化リチウムアルミニウム (3.67 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 懸濁液に、氷冷下、5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-プロ酸メチル (15.1 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、0℃
 5 で1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 (3.5 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml)、水 (8 ml) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンより結晶化して、目的物 (11.9 g) を結晶として得た。
 10

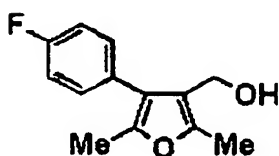
融点80-82℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.61 (1H, br s), 2.35 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.05 (2H, t), 7.58 (2H, dd).

参考例6 (1) ~ 参考例6 (14)

15 参考例2、参考例2 (1) ~ 参考例2 (3)、参考例3 (1) ~ 参考例3 (9)、参考例4で得た3-フランカルボン酸エステル誘導体より、参考例6に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例6 (1)

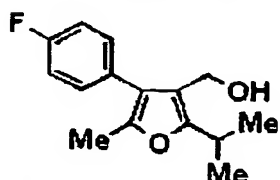
20 [4-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチルフラン-3-イル] メタノール



パラフィン状固体; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.10 (2H, t), 7.36 (2H, dd).

参考例 6 (2)

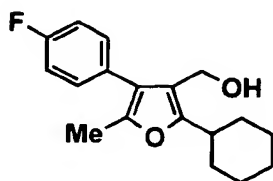
[4-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-メチルフラン-3-イル] メタノール



- 5 融点72-73°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (6H, d), 2.27 (3H, s), 3.02-3.23 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.09 (2H, t), 7.36 (2H, dd).

参考例 6 (3)

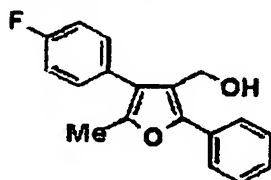
- 10 [2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-5-メチルフラン-3-イル] メタノール



融点137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22-1.94 (10H, m), 2.26 (3H, s), 2.75 (1H, tt), 4.41 (2H, s), 7.09 (2H, t), 7.36 (2H, dd).

15 参考例 6 (4)

[4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニルフラン-3-イル] メタノール

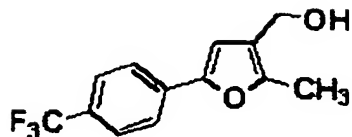


- 20 融点153-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.14 (2H, t), 7.29-7.49 (5H, m), 7.76 (2H, d).

参考例 6 (5)

119

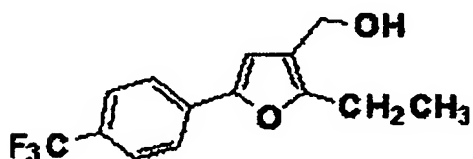
{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メ
タノール



融点90-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.74 (1H, s),
5 7.59 (2H, d), 7.68 (2H, d).

参考例6 (6)

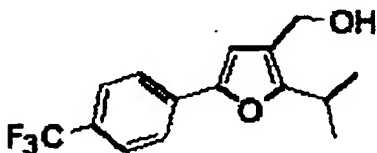
{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メ
タノール



10 融点52-53°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 1.41 (1H, br s), 2.74 (2H,
q), 4.53 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

参考例6 (7)

15 {2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリ
ル}メタノール

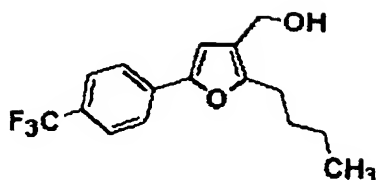


融点100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, d), 1.39 (1H, br s), 3.10-3.19
(1H, m), 4.54 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (2H, d).

20

参考例6 (8)

{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メ
タノール

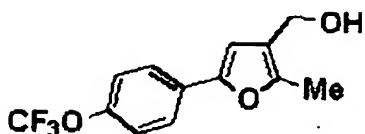


融点74-75°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (3H, t), 1.33-1.45 (3H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.71 (2H, t), 4.52 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.69 (2H, d).

5

参考例 6 (9)

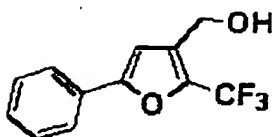
{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-フリル}メタノール



10 融点53-55°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (1H, br t), 2.37 (3H, s), 4.52 (2H, d), 6.64 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.63 (2H, d).

参考例 6 (10)

[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フリル]メタノール

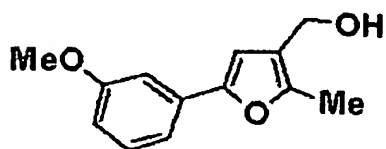


15

融点57-58°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.71 (1H, t), 4.73 (2H, d), 6.82 (1H, s), 7.32-7.44 (3H, m), 7.69 (2H, d).

参考例 6 (11)

20 [5-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-フリル]メタノール

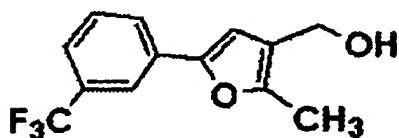


121

融点61-62°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (1H, t), 2.37 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.51 (2H, d), 6.64 (1H, s), 6.79 (1H, ddd), 7.15-7.32 (3H, m).

参考例6 (12)

- 5 {2-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メタノール

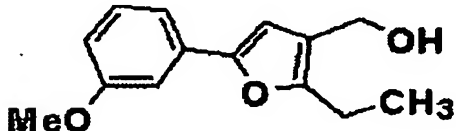


融点39-41°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.43 (1H, t), 2.38 (3H, s), 4.53 (2H, d), 6.73 (1H, s), 7.46 (2H, d), 7.77 (1H, t), 7.86 (1H, s).

10

参考例6 (13)

[2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル] メタノール

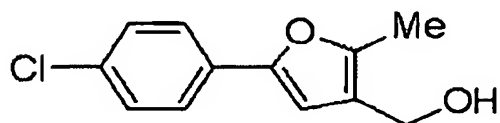


融点66-67°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 1.38 (1H, t), 2.73 (2H, q), 3.85 (3H, s), 4.52 (2H, d), 6.63 (1H, s), 6.79 (1H, ddd), 7.17-7.32 (3H, m).

15

参考例6 (14)

[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-3-フリル] メタノール

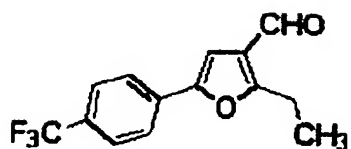


融点129-130°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.35 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.53 (2H, d).

20

参考例 7

2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド



5 {2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}
メタノール (4.77 g) および活性二酸化マンガン (25 g) をヘキサン (50 ml) およびジエチルエーテル (10 ml) 中で室温にて一晩撹拌した。不溶物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1)、目的物 (3.21 g) を固体として得た。ヘキサンより再結晶して結晶を得た。

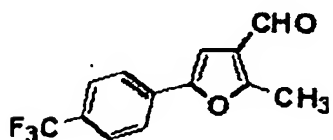
融点 95-96°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t), 3.07 (2H, q), 7.03 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d), 9.98 (1H, s).

15 参考例 7 (1) ~ 参考例 7 (3)

参考例 6 (5)、参考例 6 (8)、参考例 6 で得た 3-フリルメタノール誘導体より、参考例 7 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 7 (1)

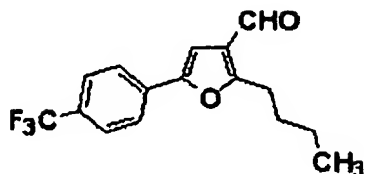
20 2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド



融点 106-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.69 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.63 (2H, d), 7.74 (2H, d), 9.96 (1H, s).

参考例 7 (2)

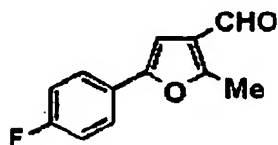
2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド



5 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98 (3H, t), 1.38-1.51 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.04 (2H, t), 7.03 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.75 (2H, d), 9.97 (1H, s).

参考例 7 (3)

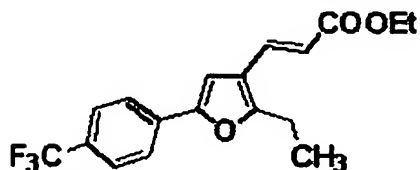
5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フルアルデヒド



10 融点60-61°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.66 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.09 (2H, t), 7.62 (2H, dd), 9.96 (1H, s).

参考例 8

15 (2E)-3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} アクリル酸エチル



20 ジエチルホスホノ酢酸エチル (3.02 g) のトルエン (30 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (0.54 g) を加え、さらに0.5時間攪拌した。これに2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド (3.01 g) のトルエン (30 ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得

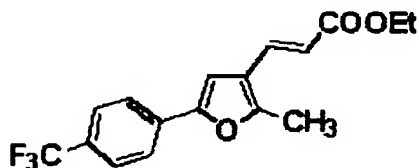
られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1から9：1）、目的物（3.48 g）を固体として得た。融点82-83°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, t), 1.34 (3H, t), 2.85 (2H, q), 4.26 (2H, q), 6.14 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.73 (2H, d).

参考例8（1）、参考例8（2）

参考例7（1）、参考例7（2）で得た3-フルアルデヒド誘導体より、参考例8に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例8（1）

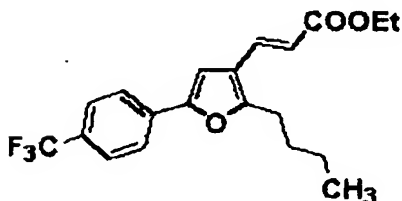
(2E)-3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}アクリル酸エチル



融点78-79°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, t), 2.48 (3H, s), 4.26 (2H, q), 6.14 (1H, d), 6.84 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.73 (2H, d).

参考例8（2）

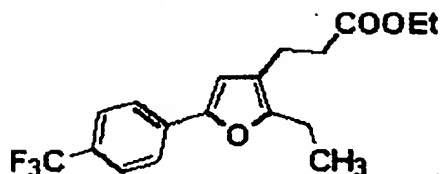
(2E)-3-{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}アクリル酸エチル



油状物；¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.96 (3H, t), 1.28-1.50 (2H, m), 1.34 (3H, t), 1.64-1.79 (2H, m), 2.82 (2H, t), 4.26 (2H, q), 6.15 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.57 (1H, d), 7.63 (2H, d), 7.74 (2H, d).

参考例 9

3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
プロピオン酸エチル



(2E) - 3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル]
-3-フリル} アクリル酸エチル (3.30 g) のトルエン (30 ml)、エタ
ノール (5 ml) 溶液をクロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I)
(0.45 g) を触媒として、室温、常圧で一晩水素添加した。反応液の溶媒を
減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製
し (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1)、目的物 (3.31 g) を油状物として得
た。

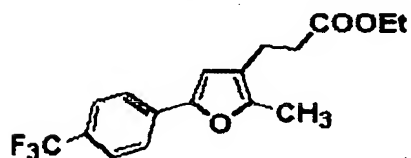
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.27 (3H, t), 2.50-2.76 (6H, m), 4.14 (2H, q), 6.59 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

参考例 9 (1)、参考例 9 (2)

参考例 8 (1)、参考例 8 (2) で得たアクリル酸エチル誘導体より、参考例
9 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 9 (1)

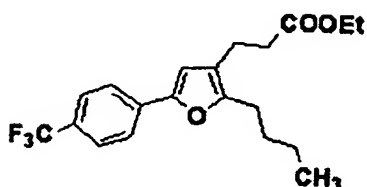
3- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
プロピオン酸エチル



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.31 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.69 (2H, t),
4.13 (2H, q), 6.57 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d).

参考例 9 (2)

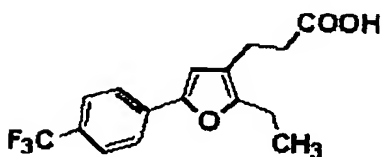
3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
プロピオン酸エチル



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.32-1.45 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.54 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.71 (2H, t), 4.14 (2H, q), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

参考例 10

3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
プロピオン酸



3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
プロピオン酸エチル (0.540 g) のメタノール (3 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンより結晶化して、目的物 (0.413 g) を結晶として得た。

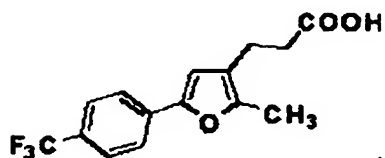
融点 $94-95^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.59-2.75 (6H, m), 6.59 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

参考例 10 (1)、参考例 10 (2)

参考例 9 (1)、参考例 9 (2) で得たプロピオン酸エチル誘導体より、参考例 10 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 10 (1)

- 5 3 - { 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル }
プロピオン酸

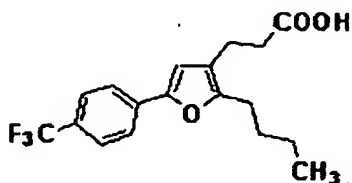


融点 112-113°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.58-2.63 (2H, m), 2.69-2.74 (2H, m), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

10

参考例 10 (2)

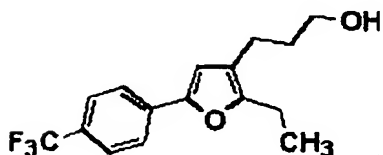
- 3 - { 2 - ブチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル }
プロピオン酸



- 15 融点 79-80°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.32-1.44 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.59-2.75 (6H, m), 6.59 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

参考例 11

- 20 3 - { 2 - エチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル }
プロパン-1-オール



水素化リチウムアルミニウム (0.46 g) のテトラヒドロフラン (50 ml)

懸濁液に、氷冷下、3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロピオン酸エチル (2.76 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 (0.5 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml)、水 (1.5 ml) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1 から 3 : 1)、目的物 (1.64 g) を油状物として得た。

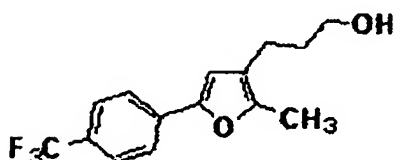
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.31 (1H, br s), 1.76-1.89 (2H, m), 2.48 (2H, t), 2.67 (2H, q), 3.70 (2H, t), 6.60 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

参考例 11 (1)、参考例 11 (2)

参考例 9 (1)、参考例 9 (2) で得たプロピオン酸エチル誘導体より、参考例 11 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 11 (1)

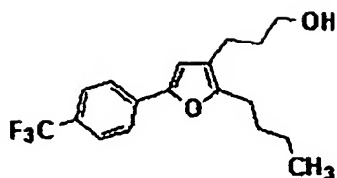
3- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロパン-1-オール



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.77-1.86 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.47 (2H, t), 3.68 (2H, t), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

参考例 11 (2)

3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロパン-1-オール

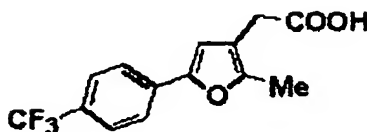


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (3H, t), 1.27 (1H, br s), 1.32-1.45 (2H, m), 1.61-1.71 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 2.48 (2H, t), 2.64 (2H, t), 3.69 (2H, br t), 6.59 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

5

参考例 1 2

{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} 酢酸



- 10 1) {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メタノール (1.48 g) のテトラヒドロフラン溶液 (100 ml) にアセトンシアンヒドリン (0.80 ml)、トリブチルホスフィン (2.89 ml) を加え、最後に 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2.92 g) を加え、室温で3日間攪拌した。ヘキサンとトルエンを加え、固体をろ過し、トル
- 15 エンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 から 5 : 1) で精製し、{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} アセトニトリル (1.76 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 3.50 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.70 (2H, d).

20

- 2) {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} アセトニトリル (1.76 g) のエタノール溶液 (10 ml) に8規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて終夜加熱還流した。反応終了後、濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物 (0.

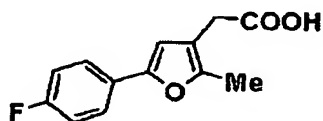
25

6.8 g) を結晶として得た。

融点123-125°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 3.45 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

5 参考例 12 (1)

[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル] 酢酸

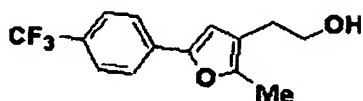


参考例 6 で得た [5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル] メタノールより、参考例 12 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

10 融点107-108°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 3.43 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.03 (2H, t), 7.56 (2H, dd).

参考例 13

2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} エタノール



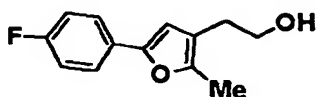
水素化リチウムアルミニウム (0.10 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (5 ml) を氷冷し、{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} 酢酸 (0.43 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を滴下して氷冷下で30分、室温で1時間攪拌した。反応終了後、水 (0.1 ml)、15%水酸化ナトリウム (0.1 ml)、水 (0.3 ml) を順に加え、室温で30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、テトラヒドロフランでよく洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 から 1:1) で精製し、目的物 (0.28 g) を油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.33 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.81 (2H, t), 6.63 (1H, s),

7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

参考例 13 (1)

2-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]エタノール

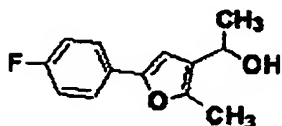


参考例 12 (1) で得た [5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル] 酢酸より、参考例 13 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

融点 52-53°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (1H, br s), 2.31 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.79 (2H, br q), 6.44 (1H, s), 7.04 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

参考例 14

1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]エタノール



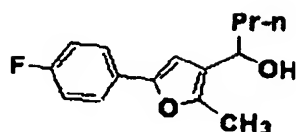
5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フルアルデヒド (2.54 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に 1 規定メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (18.7 ml) を -78°C で滴下し、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1)、ヘキサンから結晶化して、目的物 (2.43 g) を粉末として得た。

融点 50-52°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.48 (3H, d), 1.60 (1H, d), 2.35 (3H, s), 4.85 (1H, dq), 6.57 (1H, s), 7.04 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

参考例 14 (1)

1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]ブタン-1-

オール

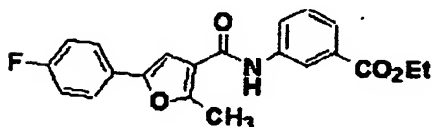


5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フルアルデヒドとプロピル
マグネシウムブロミドを用いて、参考例14と同様の操作で処理して目的物を得
た。

融点73-74°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.26-1.47 (2H, m), 1.59 (1H, d), 1.62-1.72 (1H, m), 1.77-1.87 (1H, m), 2.34 (3H, s), 4.62 (1H, dt), 6.54 (1H, s), 7.04 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

参考例15

3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]アミノ}
安息香酸エチル



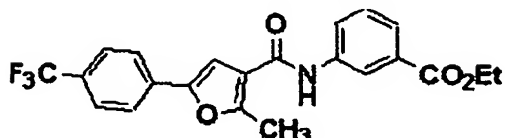
5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロ酸 (4.47 g) と N,
N-ジメチルホルムアミド (2 滴) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、
塩化オキザリル (3.54 ml) を室温で滴下し、0.5 時間攪拌した。反応液
の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を固体として得た。3-アミノ安息
香酸エチル (3.69 g) と炭酸水素ナトリウム (3.41 g) をテトラヒドロ
フラン (50 ml) 中で攪拌し、上で得た固体をテトラヒドロフラン (50 ml)
に溶解したものを室温で滴下し、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで
希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られ
た残留物をジエチルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物 (7.39 g)
を結晶として得た。

融点171-172°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t), 2.70 (3H, s), 4.38 (2H, q),
6.72 (1H, s), 7.10 (2H, t), 7.44 (1H, t), 7.59-7.66 (3H, m), 7.81 (1H, td),

8.02-8.06 (2H, m).

参考例 15 (1)

3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ
イル} アミノ) 安息香酸エチル

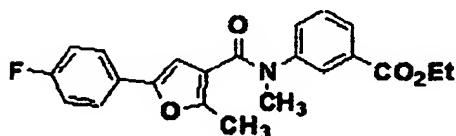


参考例 5 (1) で得た 2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸より、参考例 15 に示す方法と同様にして目的物を得た。

融点 161-162°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.39 (3H, t), 2.73 (3H, s), 4.38 (2H, q),
6.92 (1H, s), 7.40-7.48 (1H, m), 7.64-7.72 (3H, m), 7.77-7.84 (3H, m),
8.02-8.07 (2H, m).

参考例 16

3-{N-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]-N-
メチルアミノ} 安息香酸エチル



3-{N-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]ア
ミノ} 安息香酸エチル (1.07 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)
およびテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、室温で 60% 水素化ナトリウム
の流動パラフィン懸濁物 (0.13 g) を加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。
混合物にヨウ化メチル (0.36 ml) を室温で加え、そのまま一晩攪拌した。
反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネ
シウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーにて精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 から 2:1)、目的
物 (1.18 g) を油状物として得た。

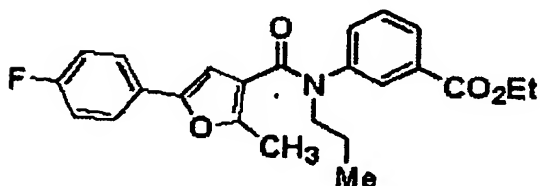
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (3H, t), 2.47 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.38 (2H, q), 5.69 (1H, s), 6.98 (2H, t), 7.26-7.44 (4H, m), 7.89-7.97 (2H, m).

参考例 16 (1) ~ 参考例 16 (3)

5 3 - {N - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フロイル] アミノ} 安息香酸エチルを参考例 16 に示す方法と同様にして、対応するハロゲン化アルキルによりアルキル化して、以下に示す化合物を得た。

参考例 16 (1)

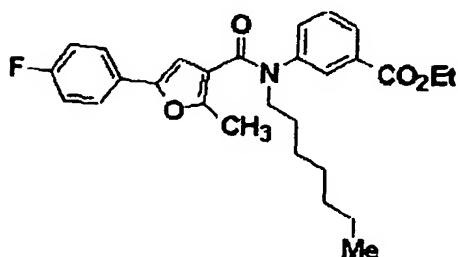
10 3 - {N - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フロイル] - N - プロピルアミノ} 安息香酸エチル



15 融点 119-120°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.55-1.70 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.38 (2H, q), 5.63 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.27-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.95 (1H, td).

参考例 16 (2)

20 3 - {N - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フロイル] - N - ヘプチルアミノ} 安息香酸エチル

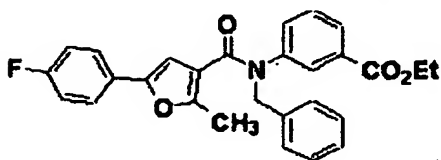


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.22-1.35 (8H, m), 1.39 (3H, t),

1, 53-1.66 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.38 (2H, q), 5.63 (1H, s),
6.97 (2H, t), 7.27-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.95 (1H, td).

参考例 16 (3)

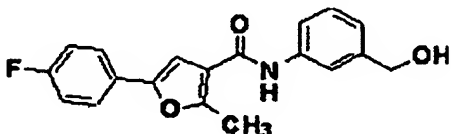
- 5 3 - {N-ベンジル-N-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-
フロイル]アミノ}安息香酸エチル



- 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t), 2.52 (3H, s), 4.34 (2H, q), 5.11
(2H, s), 5.63 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.10-7.16 (1H, m), 7.23-7.37 (8H, m),
10 7.81 (1H, t), 7.90 (1H, td).

参考例 17

5 - (4-フルオロフェニル) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] -
2 - メチル - 3 - フルアミド



- 15 3 - { [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フロイル] アミノ }
安息香酸エチル (1.01 g)、水素化ホウ素ナトリウム (0.52 g) をテト
ラヒドロフラン (30 ml) 中で撹拌しながら、室温でメタノール (3 ml) を
加えた後、この混合物を2時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、塩化
アンモニウム水溶液を加え、そのまま1時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル
20 で2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去
した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキ
サン: 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 2)、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンよ
り結晶化して、目的物 (0.72 g) を結晶として得た。

- 25 融点 163-164°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ 2.70 (3H, s), 3.51 (1H, t), 4.68

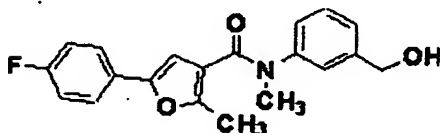
(2H, d), 7.01–7.14 (4H, m), 7.32 (1H, t), 7.60–7.69 (4H, m), 8.56 (1H, br s).

参考例 17 (1) ~ 参考例 17 (5)

5 参考例 16、参考例 16 (1) ~ 参考例 16 (3)、参考例 15 (1) で得たエステルを、参考例 17 に示す方法と同様にして還元して、以下に示す化合物を得た。

参考例 17 (1)

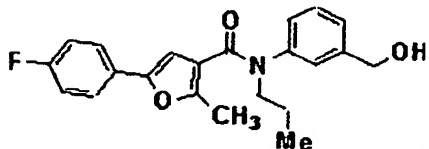
10 5 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - N, 2 - ジメチル - 3 - フルアミド



15 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.76 (1H, t), 2.49 (3H, s), 3.45 (3H, s), 4.69 (2H, d), 5.64 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.09 (1H, td), 7.21 (1H, s), 7.24–7.38 (4H, m).

参考例 17 (2)

5 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 2 - メチル - N - プロピル - 3 - フルアミド

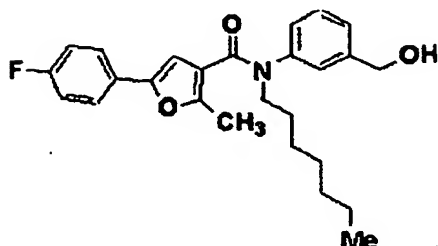


20 融点 116–117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (3H, t), 1.56–1.77 (3H, m), 2.49 (3H, s), 3.82 (2H, t), 4.69 (2H, d), 5.58 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.08 (1H, td), 7.18 (1H, s), 7.26–7.38 (4H, m).

25 参考例 17 (3)

137

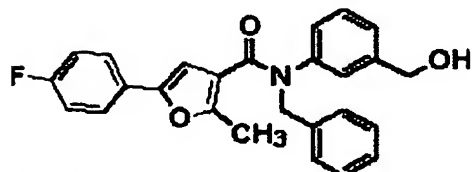
5- (4-フルオロフェニル) -N-ヘプチル-N- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -2-メチル-3-フルアミド



融点89-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.21-1.33 (10H, m), 1.55-1.70 (3H, m), 2.49 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.69 (2H, d), 5.58 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.07 (1H, d), 7.18 (1H, s), 7.26-7.38 (4H, m).

参考例 17 (4)

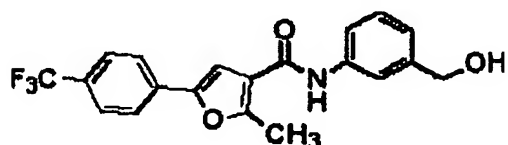
N-ベンジル-5- (4-フルオロフェニル) -N- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -2-メチル-3-フルアミド



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (1H, t), 2.53 (3H, s), 4.61 (2H, d), 5.08 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.92-7.02 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.23-7.34 (9H, m).

参考例 17 (5)

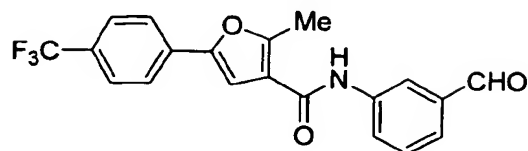
N- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルアミド



融点173-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.72 (3H, s), 4.71 (2H, d), 6.89 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.31-7.39 (1H, m), 7.50 (2H, d), 7.62-7.66 (3H, m), 7.75 (2H, d).

参考例 18

N- (3-ホルミルフェニル) -2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルアミド



5

N- [3- (ヒドロキシメチル) フェニル] -2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルアミド (0.98 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に二酸化マンガン (3.0 g) を加え、室温で2時間攪拌した。さらに二酸化マンガン (1.0 g) を加え、1時間攪拌した。不溶物をろ過後、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (0.76 g) を結晶として得た。

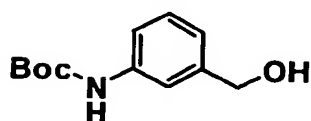
10

融点183-184°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.75 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.50-7.68 (5H, m), 7.77 (2H, d), 7.98 (1H, d), 8.11 (1H, s), 10.02 (1H, s).

15

参考例 19

3- (ヒドロキシメチル) フェニルカルバミン酸tert-ブチル



3-アミノベンジルアルコール (10.9 g)、トリエチルアミン (24.6 ml)、二炭酸ジtert-ブチル (21.2 g) をテトラヒドロフラン (1000 ml) 中で3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1 から 3:1)、目的物 (15.0 g) を油状物として得た。

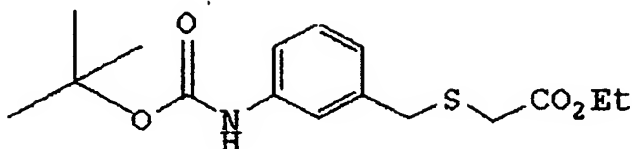
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 1.96 (1H, br t), 4.65 (2H, d), 6.55 (1H, br s), 7.01-7.05 (1H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, s).

25

参考例 20

({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ベンジル } チオ) 酢酸エチル

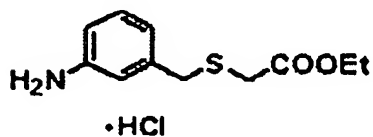


- 5 3 - (ヒドロキシメチル) フェニルカルバミン酸 t e r t - ブチル (4.94 g)、トリエチルアミン (4.63 ml) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (3.04 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を滴下し、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物
- 10 を油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶かし、これにチオグリコール酸エチル (2.93 g) と 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] - 7-ウンデセン (3.71 ml) をテトラヒドロフラン (30 ml) 中で 0.5 時間攪拌した溶液を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1 から 6 : 1)、目的物 (6.75 g) を固体として得た。

- 15 融点 75-76°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t), 1.51 (9H, s), 3.07 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.18 (2H, q), 6.47 (1H, br s), 6.97-7.03 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, s).
- 20

参考例 21

[(3 - アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩



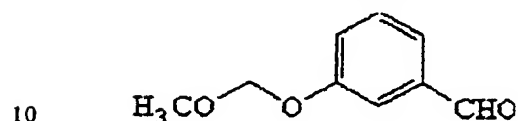
- 25 ({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ベンジル } チオ) 酢酸

エチル (6.57 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、塩化水素の4規定酢酸エチル溶液 (30 ml) を室温に加え、60℃で0.5時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をジエチルエーテルより結晶化して、目的物 (4.94 g) を結晶として得た。

5 融点112-114℃; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.27 (3H, t), 3.13 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.14 (2H, q), 7.28-7.34 (1H, m), 7.42-7.52 (3H, m).

参考例 2 2

3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

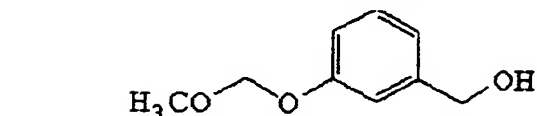


3-ヒドロキシベンズアルデヒド (13.0 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (4.68 g) を加え、15分間攪拌した。これにクロロメチルメチルエーテル (10.3 g) を氷冷下加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1 から 9:1)、目的物 (16.4 g) を油状物として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.49 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.50-7.54 (2H, m), 9.97 (1H, s).

参考例 2 3

3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール



3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (16.4 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (3.74 g) を徐々に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水に注ぎ、酢酸エチルで2

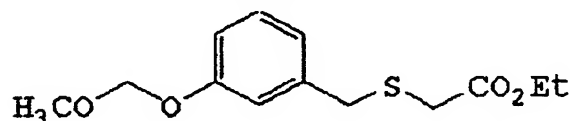
回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、目的物（15.7 g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.75 (1H, br s), 3.48 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.94–7.06 (3H, m), 7.28 (1H, t).

5

参考例 2 4

{ [3-(メトキシメトキシ)ベンジル]チオ}酢酸エチル



10

3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール（15.7 g）、トリエチルアミン（19.5 ml）の酢酸エチル（150 ml）溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド（12.8 g）の酢酸エチル（50 ml）溶液を滴下し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン（50 ml）に溶かし、これにチオグリコール酸エチル（12.3 g）と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（15.3 ml）をテトラヒドロフラン（30 ml）中で0.5時間攪拌した溶液を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通し、溶媒を減圧留去して、目的物（25.3 g）を油状物として得た。

15

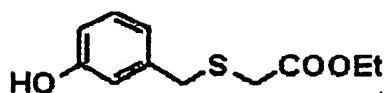
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 3.09 (2H, s), 3.48 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.19 (2H, q), 5.18 (2H, s), 6.91–7.02 (3H, m), 7.24 (1H, t).

参考例 2 5

25

[(3-ヒドロキシベンジル)チオ]酢酸エチル



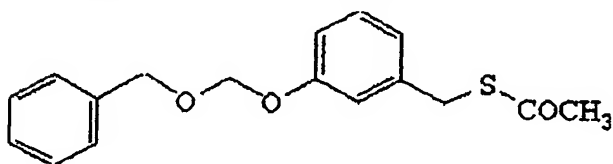
{ [3-(メトキシメトキシ)ベンジル]チオ}酢酸エチル（14.5 g）の

エタノール（100ml）溶液に、濃塩酸（10ml）を室温に加え、そのまま1日間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）、目的物（12.3g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t), 3.08 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.18 (2H, q), 5.12 (1H, br s), 6.74 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.89 (1H, d), 7.19 (1H, t).

参考例 26

チオ酢酸 S- {3- [(ベンジルオキシ) メトキシ] ベンジル}



10

3-ヒドロキシベンジルアルコール（23.8g）のテトラヒドロフラン（100ml）溶液に、氷冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（29.2g）を加え、0.5時間攪拌した。これにベンジルクロロメチルエーテル（30.0g）のテトラヒドロフラン（50ml）溶液を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

15

上で得た油状物、トリエチルアミン（32.0ml）の酢酸エチル（150ml）溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド（24.1g）の酢酸エチル（50ml）溶液を滴下し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をN,N-ジメチルホルムアミド（100ml）に溶かし、これにチオ酢酸カリウム（26.3g）を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）、目的物（25.8g）を油状物として得た。

20

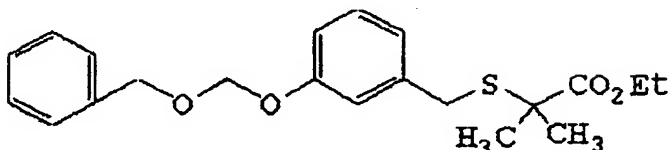
25

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.28 (2H, s),

6.92-7.01 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.33 (5H, s).

参考例 27

2-({3-[(ベンジルオキシ)メトキシ]ベンジル}チオ)-2-メチルプロピオン酸エチル

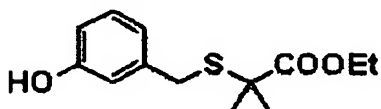


チオ酢酸S-({3-[(ベンジルオキシ)メトキシ]ベンジル} (6.46 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.85 g) をメタノール (20 ml) および水 (2 ml) に溶解したものを室温に加え、そのまま1時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去して固体を得た。得られた固体をN,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶かし、これに2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (5.00 g) を室温にて加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン:酢酸エチル=15:1)、目的物 (7.67 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.54 (6H, s), 3.82 (2H, s), 4.13 (2H, q), 4.71 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.94-7.05 (3H, m), 7.21 (1H, t), 7.33 (5H, s).

参考例 28

2-[(3-ヒドロキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル



2-({3-[(ベンジルオキシ)メトキシ]ベンジル}チオ)-2-メチルプロピオン酸エチル (7.67 g) のエタノール (50 ml) 溶液に、濃塩酸 (5 ml) を室温に加え、60℃で2時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン:

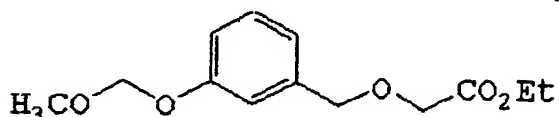
144.

酢酸エチル＝6：1）、目的物（3.81g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.53 (6H, s), 3.78 (2H, s), 4.11 (2H, q), 4.96 (1H, s), 6.69 (1H, dd), 6.79 (1H, t), 6.86 (1H, d), 7.14 (1H, t).

5 参考例29

{[3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ}酢酸エチル

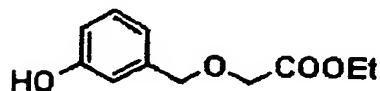


3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール（4.53g）の1,2-ジメトキシエタン（150ml）溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物（1.29g）を加え、0.5時間攪拌した。これにブromo酢酸エチル（6.75g）を氷冷下に加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1から6：1）、目的物（4.62g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 3.48 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.23 (2H, q), 4.61 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.96-7.05 (3H, m), 7.27 (1H, t).

参考例30

20 [(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]酢酸エチル



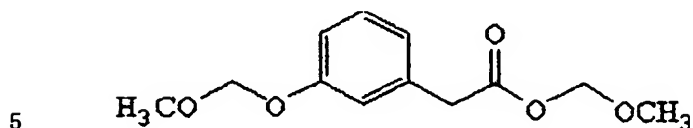
{[3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ}酢酸エチル（4.62g）のエタノール（50ml）溶液に、濃塩酸（3ml）を室温に加え、室温で一晩攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）、目的物（2.36g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 4.10 (2H, s), 4.24 (2H, q), 4.59 (2H, s),

5.18 (1H, s), 6.75-6.81 (1H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 7.22 (1H, t).

参考例 3 1

[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸メトキシメチル



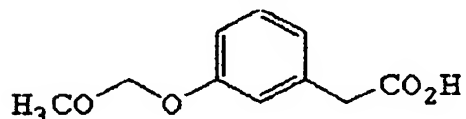
(3-ヒドロキシフェニル)酢酸 (10.5 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、氷冷下、N-エチルジイソプロピルアミン (26.3 ml) を加え、0.5 時間攪拌した。これにクロロメチルメチルエーテル (13.8 g) を氷冷下加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1 から 3 : 1)、目的物 (14.8 g) を油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.42 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.24 (1H, t).

10

15

参考例 3 2

[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸



[3-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸メトキシメチル (14.8 g)、水酸化ナトリウム (4.93 g)、メタノール (50 ml)、水 (100 ml)、テトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 1)、目的物 (11.2 g) を油状物として得た。

20

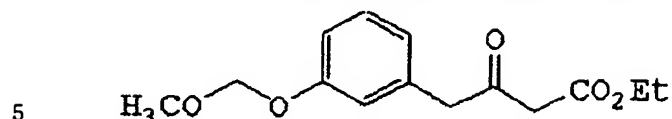
25

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.91-6.99 (3H,

m), 7.26 (1H, t).

参考例 3 3

4-〔3-(メトキシメトキシ)フェニル〕-3-オキソブタン酸エチル

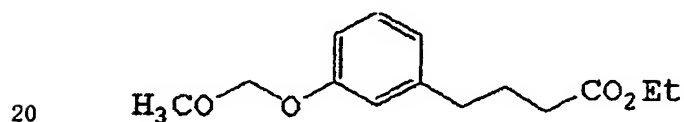


〔3-(メトキシメトキシ)フェニル〕酢酸 (11.2 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (10.2 g) を室温に加え、そのまま 3 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノカリウム塩 (10.7 g) および塩化マグネシウム (3.00 g) を室温で加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、濃塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン：酢酸エチル=6：1 から 3：1)、目的物 (10.7 g) を液体として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 3.45 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.17 (2H, q), 5.16 (2H, s), 6.83-6.98 (3H, m), 7.25 (1H, t).

参考例 3 4

4-〔3-(メトキシメトキシ)フェニル〕ブタン酸エチル



4-〔3-(メトキシメトキシ)フェニル〕-3-オキソブタン酸エチル (6.28 g) のエタノール (40 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.89 g) を徐々に加え、そのまま 0.5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、3-ヒドロキシ-4-〔3-(メトキシメトキシ)フェニル〕ブタン酸エチルを油状物として得た。

25

上で得た油状物とトリエチルアミン (4.93 ml) の酢酸エチル (100 ml)

1) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (3.24 g) の酢酸エチル (30 ml) 溶液を滴下し、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、メタンスルホン酸エステルの粗生成物を油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン (60 ml) に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (3.95 g) を室温にて加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1)、粗 4- [3- (メトキシメトキシ) フェニル] -2-ブテン酸エチルを油状物として得た。

上で得た油状物のトルエン (30 ml) -エタノール (5 ml) 溶液をクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (0.65 g) を触媒として、室温、常圧で一晩水素添加した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1)、目的物 (3.67 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.87-2.03 (2H, m), 2.32 (2H, t), 2.63 (2H, t), 3.48 (3H, s), 4.13 (2H, q), 5.17 (2H, s), 6.81-6.91 (3H, m), 7.20 (1H, dd).

参考例 35

4- (3-ヒドロキシフェニル) ブタン酸エチル



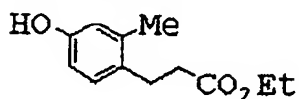
4- [3- (メトキシメトキシ) フェニル] ブタン酸エチル (3.67 g) のエタノール (50 ml) 溶液に、濃塩酸 (3 ml) を室温で加え、室温で一晩攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1)、目的物 (2.72 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.89-1.99 (2H, m), 2.32 (2H, t), 2.60 (2H, t), 4.12 (2H, q), 4.97 (1H, s), 6.65-6.68 (2H, m), 6.74 (1H, d), 7.14 (1H,

dd).

参考例 3 6

3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) プロピオン酸エチル

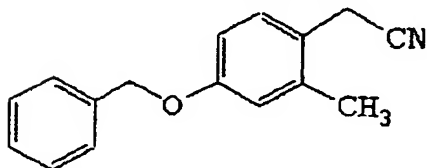


水素化ナトリウム (1.33 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (100 ml) にジエチルホスホ酢酸エチル (4.16 ml) を氷冷下で滴下し、30分攪拌した。この反応液に2-メチル4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (5.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (25 ml) を滴下し、0℃で2時間、室温で1時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) に通し、得られた化合物をエタノール (60 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (2 g) を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で5時間攪拌した。不溶物をろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、目的物 (4.43 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t), 2.25 (3H, s), 2.50-2.56 (2H, m), 2.85 (2H, dd), 4.13 (2H, q), 5.21 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 6.97 (1H, d).

参考例 3 7

[4 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルフェニル] アセトニトリル



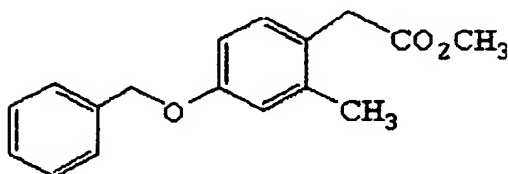
カリウム *tert*-ブトキシド (4.94 g) のジメトキシエタン懸濁液 (100 ml) を -78℃ に冷却し、トルエンスルホニルメチルイソシアニド (4.

7.3 g) を加え、5 分間攪拌した。次いで、2-メチル4-ベンジルオキシベン
ズアルデヒド (4.99 g) のジメトキシエタン溶液 (50 ml) を加え、-7
8℃で1時間、室温で1時間攪拌した。メタノールを加え、1時間加熱還流した。
放冷後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に流しこみ水層を酢酸エチルで
5 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、
減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ
チル=10:1 から 3:1) で精製し、目的物 (3.04 g) を結晶として得た。
融点 51-52℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.30 (3H, s), 3.58 (2H, s), 5.04 (2H, s),
6.77-6.79 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.31-7.43 (5H, m).

10

参考例 38

[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル] 酢酸メチル

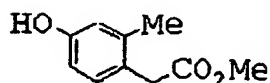


[4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル] アセトニトリル (2.97
15 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) -エタノール (30 ml) 溶液に8規定
水酸化ナトリウム (30 ml) を加え、終夜、加熱還流した。6規定塩酸で酸性
にした後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で有機層を洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (5
0 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (3.46 g)、ヨードメタン (1.8 ml)
20 を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。
無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=5:1) で精製し、目的物 (1.1
3 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.27 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.67 (3H, s), 5.03 (2H, s),
25 6.74-6.83 (2H, m), 7.10 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m).

参考例 39

(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) 酢酸メチル

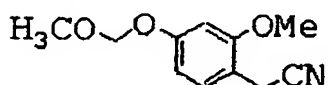


5 [4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル] 酢酸メチル (1.13 g) のメタノール溶液 (20 ml) に 10%パラジウム-炭素 (0.6 g) を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で2日間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を減圧留去して、目的物 (0.71 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.24 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.61-6.62 (2H, m), 7.02 (1H, d).

10 参考例 40

[2-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル] アセトニトリル

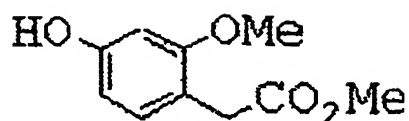


カリウム *tert*-ブトキシド (4.69 g) のジメトキシエタン懸濁液 (30 ml) を -78°C に冷却し、トルエンスルホニルメチルイソシアニド (4.49 g) を加え、5分間攪拌した。次いで、2-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (4.10 g) のジメトキシエタン溶液 (30 ml) を加え、 -78°C で1時間、室温で1時間攪拌した。メタノールを加え、1時間加熱還流した。放冷後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に流しこみ水層を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 から 2:1) で精製し、目的物 (2.13 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.48 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.84 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.58-6.66 (2H, m), 7.22 (1H, d).

25 参考例 41

(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル) 酢酸メチル

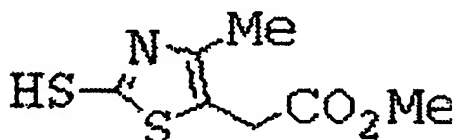


[2-メトキシ-4-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリル (2.13 g) のエタノール溶液 (10 ml) に 8 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、終夜、加熱還流した。反応終了後、6 規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (2.14 g)、ヨードメタン (1.75 g) を加え、室温で 3 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をメタノール (10 ml) に溶解させ、濃塩酸を 1 ml 加え、終夜加熱還流した。減圧濃縮し、トルエンで共沸して、水分を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 から 2 : 1) で精製し、目的物 (1.32 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.55 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.24-6.32 (2H, m), 6.94 (1H, d).

参考例 42

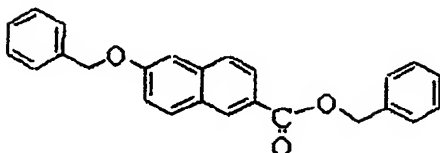
(4-メチル-2-メルカプト-1, 3-チアゾール-5-イル) 酢酸メチル



(4-メチル-2-メルカプト-1, 3-チアゾール-5-イル) 酢酸 (10 g) のメタノール溶液 (200 ml) に濃硫酸 (0.5 ml) を加え、終夜、加熱還流した。メタノールを減圧留去した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (7.18 g) を結晶として得た。融点 $139-140^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.18 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.74 (3H, s), 12.15 (1H, br s).

参考例 4 3

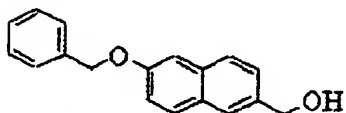
6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエ酸ベンジル



- 5 6-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 (17.9 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に炭酸カリウム (32.9 g)、臭化ベンジル (22.6 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (26.1 g) を結晶として得た。
- 10 融点97-98°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.18 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.31-7.49 (10H, m), 7.72 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 8.54 (1H, s).

参考例 4 4

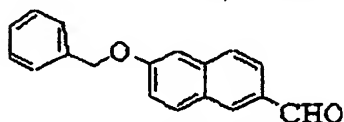
- 15 [6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトル] メタノール



- 水素化リチウムアルミニウム (2.32 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (100 ml) に氷冷下で6-(ベンジルオキシ)-2-ナフトエ酸ベンジル (15 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。
- 20 水 (2.4 ml)、15%水酸化ナトリウム (2.4 ml)、水 (7.2 ml) を加えて反応を終了させ、室温で30分間攪拌した。不溶物をろ過し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (10.1 g) を結晶として得た。
- 融点141-142°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.79 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.21-7.25 (2H, m), 7.33-7.51 (6H, m), 7.69-7.75 (3H, m).
- 25

参考例 4 5

6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトアルデヒド

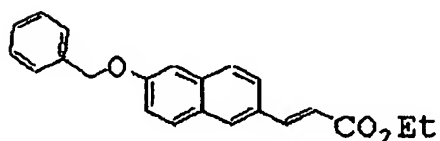


5 [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフチル] メタノール (5 g) のテトラヒドロフラン溶液 (60 ml) に二酸化マンガン (15 g) を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (4.08 g) を結晶として得た。

10 融点107-108°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.21 (2H, s), 7.24-7.50 (7H, m), 7.78 (1H, d), 7.88-7.92 (2H, m), 8.24 (1H, s), 10.08 (1H, s).

参考例 4 6

(E) - 3 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフチル] アクリル酸エチル



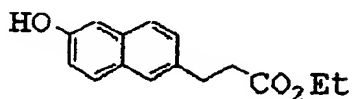
15 水素化ナトリウム (0.46 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (20 ml) にジエチルホスホ酢酸エチル (4.16 ml) を氷冷下で滴下し、30分攪拌した。この反応液に6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフトアルデヒド (2.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) を滴下し、0°Cで2時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (2.09 g) を結晶として得た。

20 融点110-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (3H, t), 4.28 (2H, q), 5.19 (2H, s), 6.48 (1H, d), 7.22-7.27 (2H, m), 7.34-7.50 (5H, m), 7.60-7.85 (5H, m).

25

参考例 4 7

3 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチル) プロピオン酸エチル

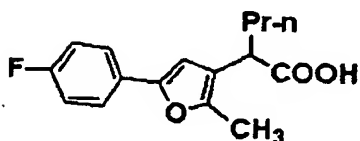


(E) - 3 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ナフチル] アクリル酸エチル (1.67 g) をエタノール (15 ml) に溶解させ、10%パラジウム-炭素 (0.5 g) を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1 から2:1) で精製し、目的物 (0.86 g) を結晶として得た。

融点90-91°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.32 (3H, t), 2.70 (2H, t), 3.07 (2H, t), 4.14 (2H, q), 5.54 (1H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.55-7.65 (3H, m).

参考例 48

2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] ペンタン酸

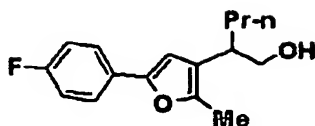


参考例 14 (1) で得た 1 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] ブタン - 1 - オールより、参考例 12 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

融点96-97°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.92 (3H, t), 1.23-1.42 (2H, m), 1.62-1.80 (1H, m), 1.89-2.07 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.45 (1H, t), 6.54 (1H, s), 7.03 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

参考例 49

2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] ペンタン - 1 - オール

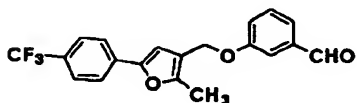


参考例 12 (2) で得た 2-〔5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル〕ペンタン酸より、参考例 13 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

5 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.19-1.62 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.66-2.76 (1H, m), 3.58 (1H, dd), 3.71 (1H, dd), 6.40 (1H, s), 7.04 (2H, t), 7.57 (2H, dd).

参考例 50

10 3-〔{2-メチル-5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)ベンズアルデヒド



15 {2-メチル-5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール (4.12 g)、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.4 g) およびトリブチルホスフィン (4.9 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (6.1 g) を室温で加えた後、一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサ

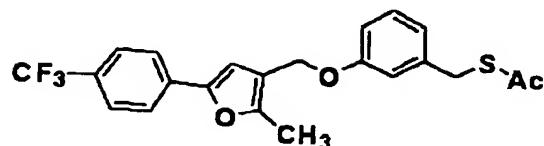
20 ン: 酢酸エチル = 15 : 1 から 9 : 1)、目的物 (4.30 g) を固体として得た。

融点 85-86°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.22-7.28 (1H, m), 7.47-7.52 (3H, m), 7.60 (2H, d), 7.72 (2H, d), 10.00 (1H, s).

25

参考例 51

チオ酢酸 S- [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル]

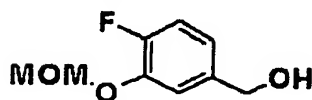


3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンズアルデヒド (2. 52 g) のメタノール (20 ml) - テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0. 26 g) を加え、室温で 0. 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

上で得た油状物、トリエチルアミン (1. 5 ml) の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (0. 65 ml) を滴下し、そのまま 0. 5 時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、油状物を得た。この油状物を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、チオ酢酸カリウム (1. 2 g) を、室温にて加え、そのまま 3 日間攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1)、ヘキサンより結晶化して、目的物 (2. 50 g) を結晶として得た。融点 90-91°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.83-6.91 (3H, m), 7.22 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

参考例 5 2

[4-フルオロ-3- (メトキシメトキシ) フェニル] メタノール



4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸 (9. 81 g) のテトラヒドロフラン

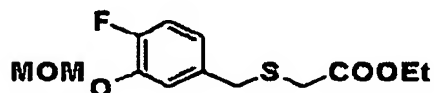
(100 ml) 溶液に、室温でN-エチルジイソプロピルアミン (17.9 g) を加え、0.5時間攪拌した。これにクロロメチルメチルエーテル (12.6 g) を室温に加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

水素化リチウムアルミニウム (3.6 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 懸濁液に氷冷下で上で得た油状物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷して、水 (3.5 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml)、水 (9 ml) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (酢酸エチル)、目的物 (11.3 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.75 (1H, t), 3.53 (3H, s), 4.63 (2H, d), 5.22 (2H, s), 6.95 (1H, ddd), 7.06 (1H, dd), 7.20 (1H, dd).

参考例 5 3

{ [4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ) ベンジル] チオ } 酢酸エチル

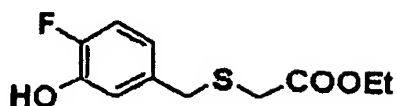


[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ) フェニル] メタノールより、参考例 2 4 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t), 3.07 (2H, s), 3.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.18 (2H, q), 5.21 (2H, s), 6.92 (1H, ddd), 7.02 (1H, dd), 7.18 (1H, dd).

参考例 5 4

[(4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジル) チオ] 酢酸エチル

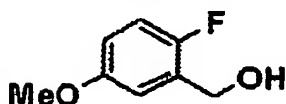


{ [4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジル] チオ } 酢酸エチルより、参考例 25 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 3.06 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.18 (2H, q), 5.22 (1H, d), 6.81 (1H, ddd), 6.97-7.03 (2H, m).

参考例 55

(2-フルオロ-5-メトキシフェニル) メタノール

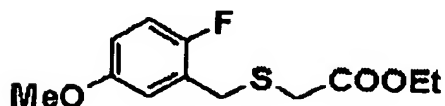


2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒドより、参考例 23 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.83 (1H, t), 3.79 (3H, s), 4.73 (2H, d), 6.76 (1H, td), 6.93-6.99 (2H, m).

参考例 56

[(2-フルオロ-5-メトキシベンジル) チオ] 酢酸エチル

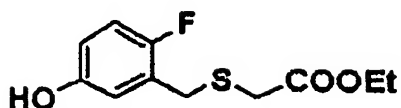


(2-フルオロ-5-メトキシフェニル) メタノールより、参考例 24 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.19 (2H, q), 6.71-6.79 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 6.98 (1H, t).

参考例 57

[(2-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル) チオ] 酢酸エチル

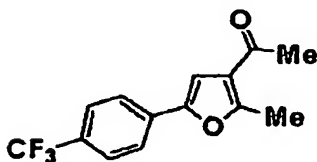


塩化アルミニウム (3.6 g) のトルエン (20 ml) 懸濁液に、室温で 1-
 オクタンチオール (12.7 g) を加え、0.5 時間攪拌した。これに [(2-
 フルオロ-5-メトキシベンジル) チオ] 酢酸エチル (2.81 g) のトルエン
 5 (20 ml) 溶液を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、
 酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒
 を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて
 精製し (ヘキサンからヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1)、目的物 (1.97 g)
 を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t), 3.15 (2H, s), 3.80 (2H, d), 4.18 (2H, q),
 10 5.04 (1H, s), 6.69 (1H, td), 6.83 (1H, dd), 6.91 (1H, t).

参考例 58

1- {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}
 15 エタノン



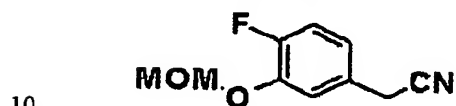
1, 8-アザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (18.8 g) のトル
 エン (50 ml) 溶液に、氷冷下、アセチルアセトン (1.24 g) のトルエン
 (30 ml) 溶液を氷冷下で滴下した。反応液をそのまま 10 分間攪拌した後、
 20 これに 2-ブロモ-4'-(トリフルオロメチル) アセトフェノン (33.1 g)
 のトルエン (80 ml) 溶液を氷冷下で滴下し、さらに室温で 2 時間攪拌した。
 生じた沈殿をろ過し、トルエンで洗浄した。得られたトルエン溶液をシリカゲル
 に通し、シリカゲルを酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) で洗浄した。集めた溶液
 を減圧濃縮して酢酸エチル-ヘキサンを除き、トルエン溶液を得、このトルエン
 25 溶液に 4-トルエンスルホン酸・1水和物 (2.4 g) を加えて、100℃で 1.
 5 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層を酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）、冷メタノールから結晶化して、目的物（10.7 g）を結晶として得た。

5 融点87-88℃；¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.48 (3H, s), 2.69 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.75 (2H, d).

参考例 59

[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリル

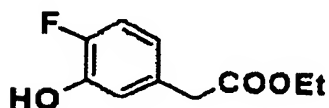


[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール（2.35 g）、アセトンシアンヒドリン（1.61 g）およびトリブチルホスフィン（3.83 g）のテトラヒドロフラン（70 ml）溶液に40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液（8.30 g）を室温で加えた後、一晚攪拌した。反応液の
15 溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1から6：1）、目的物（2.27 g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.53 (3H, s), 3.71 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.91-6.99 (1H, m), 7.05-7.18 (2H, m).
20

参考例 60

(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル



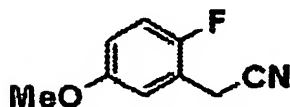
[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]アセトニトリル（2.27 g）、水酸化ナトリウム（2.3 g）、水（8 ml）およびエタノール（3

0 m l) の混合物を 8 0 °C で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、水で希
釈後、希塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を
無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状
物をエタノール (4 0 m l) に溶かし、濃塩酸 (0. 5 m l) を加え、8 0 °C で
5 一晩撹拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層
を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1 から
3 : 1) 、目的物 (1. 5 0 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 3.53 (2H, s), 4.15 (2H, q), 5.17 (1H, d),
10 6.76 (1H, ddd), 6.94 (1H, dd), 7.01 (1H, dd).

参考例 6 1

(2-フルオロ-5-メトキシフェニル) アセトニトリル

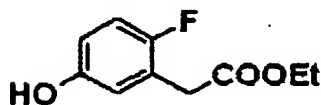


15 参考例 5 5 で得た (2-フルオロ-5-メトキシフェニル) メタノールより、
参考例 5 9 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.74 (2H, s), 3.80 (3H, s), 6.82 (1H, td), 6.94
(1H, dd), 7.01 (1H, t).

20 参考例 6 2

(2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル



(2-フルオロ-5-メトキシフェニル) アセトニトリル (1. 9 1 g) 、水
酸化ナトリウム (2. 3 g) 、水 (7 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混
25 合物を 8 0 °C で一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、水で希釈後、希塩酸
で反応液を酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナト
リウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物をエタノー

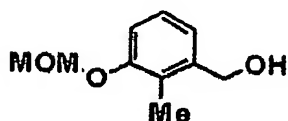
ル (40 ml) に溶かし、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

塩化アルミニウム (3.9 g) のトルエン (30 ml) 懸濁液に、室温で1-
 5 オクタンチオール (13.5 g) を加え、0.5時間攪拌した。これに上で得た
 油状物のトルエン (20 ml) 溶液を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応
 液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィーにて精製し (ヘキサンからヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1)、目的
 10 物 (1.84 g) を固体として得た。

融点 85-87℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 3.61 (2H, d), 4.19 (2H, q),
 5.00 (1H, s), 6.65-6.73 (2H, m), 6.91 (1H, t).

参考例 6 3

15 [3-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル] メタノール

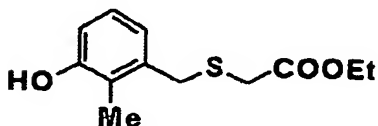


3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸より、参考例 5 2 に示す方法と同様にし
 て、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58 (1H, t), 2.26 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.69
 20 (2H, d), 5.20 (2H, s), 7.03 (2H, d), 7.14 (1H, dd).

参考例 6 4

[(3-ヒドロキシ-2-メチルベンジル) チオ] 酢酸エチル



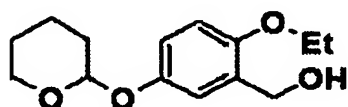
25 [3-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル] メタノールより、参考例

24に示す方法と同様にして、{[3-(メトキシメトキシ)-2-メチルベンジル]チオ}酢酸エチルを得、これをさらに参考例25に示す方法で処理して、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, t), 2.27 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.20 (2H, q), 4.80 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.83 (1H, d), 7.00 (1H, t).

参考例65

[2-エトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)フェニル]メタノール



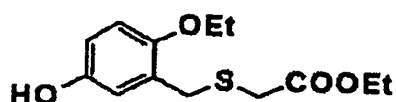
60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物(2.98g)をヘキサンで2度洗浄後、テトラヒドロフラン(30ml)に懸濁し、これに2-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)安息香酸メチル(10.9g)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を、氷冷下に加え、30分間撹拌した。これにヨウ化エチル(4.16ml)を氷冷下に加え、60℃で2日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

水素化リチウムアルミニウム(2.5g)のテトラヒドロフラン(100ml)懸濁液に氷冷下で上で得た油状物のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液を氷冷して、水(2.5ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)、水(6ml)を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間撹拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン:酢酸エチル=6:1から2:1)、目的物(6.64g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t), 1.53-2.05 (6H, m), 2.49 (1H, t), 3.53-3.64 (1H, m), 3.87-4.00 (1H, m), 4.04 (2H, q), 4.65 (2H, d), 5.31 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.91-7.10 (2H, m).

5 参考例 6 6

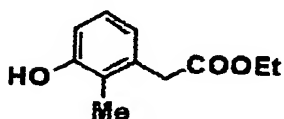
[(2-エトキシ-5-ヒドロキシベンジル) チオ] 酢酸エチル



10 [2-エトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) フェニル] メタノールより、参考例 2 4 に示す方法と同様にして、{ [2-エトキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) ベンジル] チオ} 酢酸エチルを得、これをさらに参考例 2 5 に示す方法で処理して、目的物を得た。
油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 1.40 (3H, t), 3.17 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.00 (2H, q), 4.19 (2H, q), 4.69 (1H, s), 6.66-6.81 (3H, m).

15 参考例 6 7

(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) 酢酸エチル

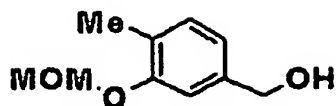


20 [3-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル] メタノールより、参考例 5 9 に示す方法と同様にして、[3-(メトキシメトキシ)-2-メチルフェニル] アセトニトリルを得、これをさらに参考例 6 0 に示す方法で処理して、目的物を得た。
油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 2.19 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.85 (1H, s), 6.69 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.02 (1H, t).

25 参考例 6 8

[3-(メトキシメトキシ)-4-メチルフェニル] メタノール

165

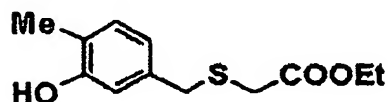


3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸より、参考例52に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.65 (1H, t), 2.24 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.64 (2H, d), 5.22 (2H, s), 6.91 (1H, dd), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, d).

参考例69

[(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル) チオ] 酢酸エチル

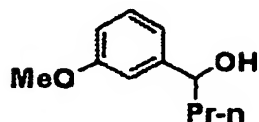


[3- (メトキシメトキシ) -4-メチルフェニル] メタノールより、参考例24に示す方法と同様にして、{ [3- (メトキシメトキシ) -4-メチルベンジル] チオ } 酢酸エチルを得、これをさらに参考例25に示す方法で処理して、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 2.23 (3H, s), 3.07 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.18 (2H, q), 4.79 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.06 (1H, d).

参考例70

1- (3-メトキシフェニル) ブタン-1-オール



3-メトキシベンズアルデヒド (13.1 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に2規定プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (72 ml) を -78°C で滴下し、反応液を -50°C で1時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカ

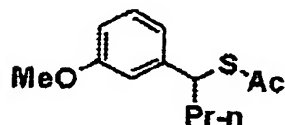
166

ラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）、目的物（14.8 g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.93 (3H, t), 1.21-1.53 (2H, m), 1.61-1.83 (2H, m), 1.82 (1H, d), 3.82 (3H, s), 4.62-4.71 (1H, m), 6.79-6.84 (1H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 7.26 (1H, t).

参考例 7 1

チオ酢酸 S-〔1-（3-メトキシフェニル）ブチル〕

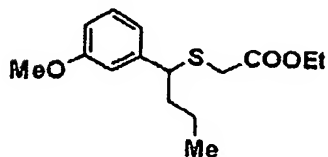


1-（3-メトキシフェニル）ブタン-1-オール（3.89 g）、トリエチルアミン（4.5 ml）の酢酸エチル（30 ml）溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド（2.0 ml）を滴下し、そのまま0.5時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、油状物を得た。この油状物をN,N-ジメチルホルムアミド（15 ml）に溶かし、チオ酢酸カリウム（3.7 g）を、室温で加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）、目的物（4.41 g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.90 (3H, t), 1.17-1.46 (2H, m), 1.89 (2H, q), 2.29 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.55 (1H, t), 6.74-6.90 (3H, m), 7.22 (1H, t).

参考例 7 2

{〔1-（3-メトキシフェニル）ブチル〕チオ}酢酸エチル

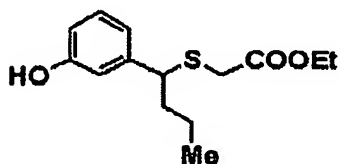


チオ酢酸S-[1-(3-メトキシフェニル)ブチル] (1.89 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.32 g) を室温に加え、そのまま1時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去して固体を得た。得られた固体をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、プロモ酢酸エチル (1.1 ml) を室温にて加え、60°Cで1時間攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン:酢酸エチル=9:1)、目的物 (1.60 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t), 1.22-1.39 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.73-1.89 (2H, m), 2.90 (1H, d), 3.00 (1H, d), 3.81 (3H, s), 3.96 (1H, dd), 4.13 (2H, dq), 6.76-6.80 (1H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 7.22 (1H, t).

参考例 7 3

{ [1-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル] チオ } 酢酸エチル

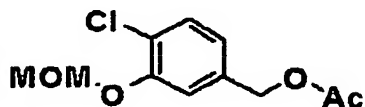


{ [1-(3-メトキシフェニル)ブチル] チオ } 酢酸エチルより、参考例 5 7 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.88 (3H, t), 1.21-1.40 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.75-1.88 (2H, m), 2.91 (1H, d), 3.02 (1H, d), 3.94 (1H, t), 4.13 (2H, q), 4.90 (1H, s), 6.69-6.75 (1H, m), 6.82 (1H, t), 6.87 (1H, d), 7.18 (1H, t).

参考例 7 4

酢酸 4-クロロ-3-(メトキシメトキシ) ベンジル



2-クロロ-4-メチルフェノール (5.19 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、室温でN-エチルジイソプロピルアミン (8.3 ml) を加え、

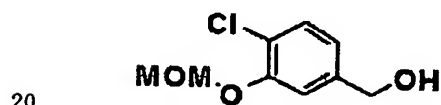
0.5時間撹拌した。これにクロロメチルメチルエーテル (3.8 g) を室温で加え、60℃で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

5 上で得た油状物、N-ブロモスクシンイミド (6.5 g)、2,2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.5 g) の四塩化炭素 (30 ml) 溶液を3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、沈殿を濾過して除き、沈殿をジエチルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、油状物を得た。この油状物をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶かし、酢酸ナトリウム
10 (6.0 g) を室温に加え、60℃で一晩撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン：酢酸エチル=9：1から6：1)、目的物 (2.29 g) を油状物として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.11 (3H, s), 3.53 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.95 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.35 (1H, d).

参考例 75

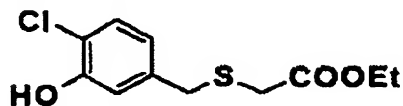
[4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール



酢酸4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジル (2.29 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml)、メタノール (20 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml) の混合物を室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、シリカ
25 ゲルを通した後、溶媒を減圧留去、目的物 (1.92 g) を油状物として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.82 (1H, br t), 3.52 (3H, s), 4.65 (2H, d), 5.26 (2H, s), 6.95 (1H, tdd), 7.18 (1H, d), 7.34 (1H, d).

参考例 76

[(4-クロロ-3-ヒドロキシベンジル) チオ] 酢酸エチル

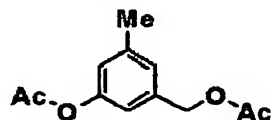


[4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノールより、参考例
24に示す方法と同様にして、{ [4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)ベン
ジル] チオ} 酢酸エチルを得、これをさらに参考例25に示す方法で処理して、
目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 3.06 (2H, s), 3.76 (2H, s), 4.18
(2H, q), 5.53 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 7.25 (1H, d).

参考例 77

酢酸 3-(アセチルオキシ)-5-メチルベンジル



3, 5-ジメチルフェノール (10.1 g) のピリジン (50 ml) 溶液に、
氷冷下で塩化アセチル (7.8 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水に
注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、
溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
通し (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1)、油状物を得た。

上で得た油状物、N-ブロモスクシンイミド (14.8 g)、2, 2'-アゾ
ビス (イソブチロニトリル) (0.3 g) の四塩化炭素 (50 ml) 溶液を1時
間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、沈殿を濾過して除き、沈殿をジエ
チルエーテルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して、油状物を得た。こ
の油状物をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶かし、酢酸ナトリウ
ム (13.6 g) を室温に加え、60℃で6時間攪拌した。反応液を水注ぎ、酢
酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を
減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精

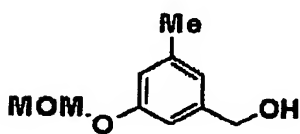
製して（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1から3：1）、目的物（9.87g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.10 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.02 (1H, d).

5

参考例 78

[3-（メトキシメトキシ）-5-メチルフェニル] メタノール



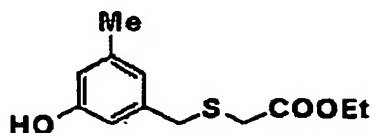
10 酢酸3-（アセチルオキシ）-5-メチルベンジル（9.87g）をメタノール（20ml）とテトラヒドロフラン（30ml）に溶かし、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液（89ml）を氷冷下で滴下し、そのまま1時間攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

15 上で得た油状物のテトラヒドロフラン（50ml）溶液に、氷冷下でN-エチルジイソプロピルアミン（4.4ml）を加え、0.5時間攪拌した。これにクロロメチルメチルエーテル（1.9ml）を0℃で加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルを通した後、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。上で得た油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（40ml）、メタノール（30ml）、テトラヒドロフラン（30ml）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1から2：1）、目的物（2.11g）を油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64 (1H, t), 2.33 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.63 (2H, d), 5.16 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.84 (1H, s).

参考例 79

〔(3-ヒドロキシ-5-メチルベンジル)チオ〕酢酸エチル

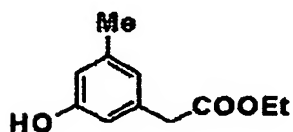


〔3-(メトキシメトキシ)-5-メチルフェニル〕メタノールより、参考例
24に示す方法と同様にして、〔3-(メトキシメトキシ)-5-メチルベン
5 ジル〕チオ〕酢酸エチルを得、これをさらに参考例25に示す方法で処理して、
目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t), 2.29 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.73
(2H, s), 4.18 (2H, q), 4.79 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.71 (1H,
10 s).

参考例 80

(3-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル

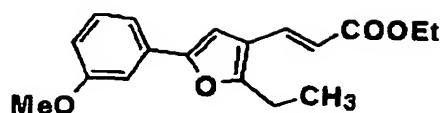


〔3-(メトキシメトキシ)-5-メチルフェニル〕メタノールより、参考例
59に示す方法と同様にして、〔3-(メトキシメトキシ)-5-メチルフェ
15 ニル〕アセトニトリルを得、これをさらに参考例60に示す方法で処理して、
目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.28 (3H, s), 3.51 (2H, s), 4.15
20 (2H, q), 4.88 (1H, s), 6.55-6.58 (2H, m), 6.65 (1H, s).

参考例 81

(2E)-3-[2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル]ア
クリル酸エチル

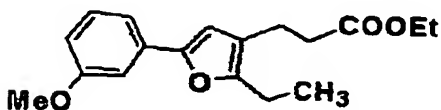


参考例 6 (13) で得た [2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル] メタノールより、参考例 7 に示す方法と同様にして、2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フルアルデヒドを得、これをさらに参考例 8 に示す方法で処理して、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t), 1.33 (3H, t), 2.84 (2H, q), 3.86 (3H s), 4.25 (2H, q), 6.13 (1H, d), 6.73 (1H, s), 6.83 (1H, ddd), 7.18-7.35 (3H, m), 7.58 (1H, d).

参考例 8 2

3-[2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル] プロピオン酸エチル

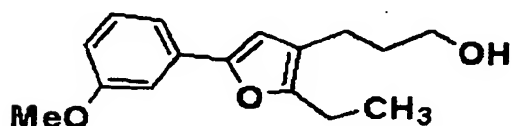


(2E)-3-[2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル] アクリル酸エチルより、参考例 9 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.25 (3H, t), 2.49-2.75 (6H, m), 3.85 (3H, s), 4.14 (2H, q), 6.46 (1H, s), 6.76 (1H, ddd), 7.14-7.30 (3H, m).

参考例 8 3

3-[2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル] プロパン-1-オール

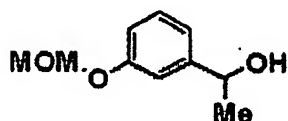


3-[2-エチル-5-(3-メトキシフェニル)-3-フリル]プロピオン酸エチルより、参考例11に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.75-1.89 (2H, m), 2.47 (2H, t), 2.65 (2H, q), 3.69 (2H, q), 3.85 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.73-6.79 (1H, m), 7.15-7.30 (3H, m).

参考例84

1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノール

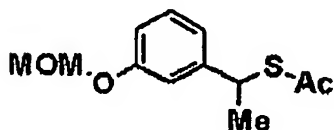


3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド (13.3 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に1規定メチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (120 ml) を -78°C で滴下し、反応液を -78°C で1時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(ヘキサン:酢酸エチル=6:1から2:1)、目的物 (11.4 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (3H, d), 1.79 (1H, d), 3.49 (3H, s), 4.82-4.93 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.92-7.06 (3H, m), 7.27 (1H, t).

参考例85

チオ酢酸S-[1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル]



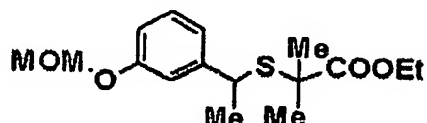
1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エタノールより、参考例71に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64 (3H, d), 2.30 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.71

(1H, q), 5.17 (2H, s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.23 (1H, t).

参考例 8 6

2-({1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}チオ)-2-メチル
5 プロピオン酸エチル

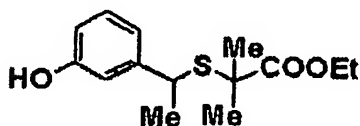


チオ酢酸 S- {1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル} より、参
考例 2 7 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.20 (3H, t), 1.40 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.53
10 (3H, d), 3.48 (3H, s), 3.96 (1H, q), 3.97 (1H, q), 4.09 (1H, q), 5.17 (2H,
s), 6.88 (1H, ddd), 6.97 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.20 (1H, t).

参考例 8 7

2-{[1-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]チオ}-2-メチルプロピオ
15 ン酸エチル

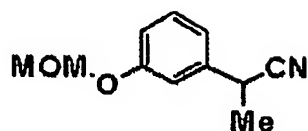


2-({1-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]エチル}チオ)-2-メ
チルプロピオン酸エチルより、参考例 2 8 に示す方法と同様にして、目的物を得
た。

油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.19 (3H, t), 1.40 (3H, s), 1.51 (3H, d), 1.52
20 (3H, s), 3.92 (1H, q), 3.93 (1H, q), 4.06 (1H, q), 4.90 (1H, s), 6.67 (1H,
ddd), 6.82 (1H, t), 6.87 (1H, d), 7.14 (1H, t).

参考例 8 8

2-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]プロピオニトリル

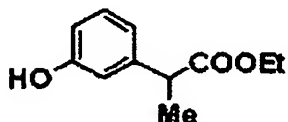


1 - [3 - (メトキシメトキシ) フェニル] エタノール (1. 59 g)、アセ
トシアンヒドリン (1. 1 g) およびトリブチルホスフィン (3. 3 ml) の
テトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペ
5 リジン (3. 3 g) を室温で加えた後、一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去
し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで
洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1 から 6 : 1)、
目的物 (0. 88 g) を油状物として得た。

10 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.64 (3H, d), 3.49 (3H, s), 3.87 (1H, q), 5.19
(2H, s), 6.99-7.02 (3H, m), 7.30 (1H, t).

参考例 89

2 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸エチル

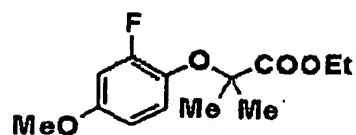


2 - [3 - (メトキシメトキシ) フェニル] プロピオニトリルより、参考例 6
0 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

15 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, t), 1.47 (3H, d), 3.65 (1H, q), 4.06-4.38
(2H, m), 4.88 (1H, s), 6.72 (1H, ddd), 6.79 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.17
20 (1H, t).

参考例 90

2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェノキシ) - 2 - メチルプロピオン酸エチ
ル

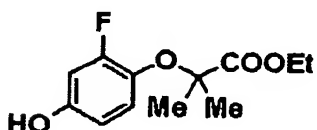


2-フルオロ-4-メトキシフェノール (5.29 g) と 2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (8.7 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (10.3 g) を加え、90℃で一晩撹拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン:酢酸エチル=15:1)、目的物 (5.86 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.31 (3H, t), 1.53 (6H, s), 3.75 (3H, s), 4.24 (2H, q), 6.54 (1H, ddd), 6.63 (1H, dd), 6.98 (1H, t).

参考例 9 1

2-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル

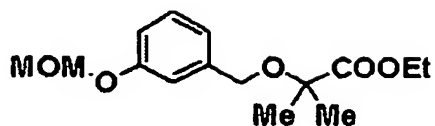


2-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルより、参考例 5 7 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.31 (3H, t), 1.52 (6H, d), 4.24 (2H, q), 4.89 (1H, s), 6.46 (1H, ddd), 6.58 (1H, dd), 6.92 (1H, t).

参考例 9 2

2-{[3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ}-2-メチルプロピオン酸エチル



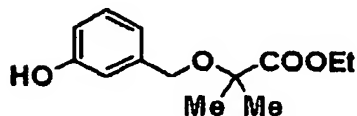
3-(メトキシメトキシ)ベンジルアルコール (8.26 g)、トリエチルアミン (10.6 ml) の酢酸エチル (100 ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホン酸クロリド (7.0 g) の酢酸エチル (30 ml) 溶液を滴下し、そのまま 0.5 時間攪拌した。生じた沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液の溶媒を減圧留去し、油状物を得た。

2-ヒドロキシイソ酪酸エチル (13.4 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、室温で 60% 水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (4.1 g) を加え、15 分間攪拌した。これに上で得た油状物のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を室温に加え、65℃で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 15 : 1)、目的物 (5.55 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, t), 1.51 (6H, s), 3.48 (3H, s), 4.22 (2H, q), 4.44 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.25 (1H, t).

参考例 93

2-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

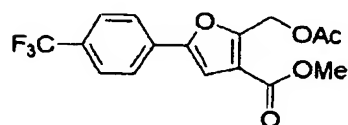


2-{[3-(メトキシメトキシ)ベンジル]オキシ}-2-メチルプロピオン酸エチルより、参考例 25 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 1.51 (6H, s), 4.22 (2H, q), 4.43 (2H, s), 4.86 (1H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.19 (1H, t).

参考例 9 4

2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル

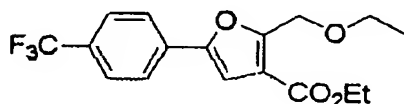


2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル (13.53 g) の酢酸エチル溶液 (300 ml) に2, 2'-アゾビス (イソプロチロニトリル) (0.39 g)、N-ブロモスクシンイミド (8.48 g) を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して固体と油状物の混合物を得た。得られた混合物をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、酢酸ナトリウム (7.81 g) を加え、室温で一晩攪拌した。水を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1 から2:1) で精製し、目的物 (12.47 g) を固体として得た。

融点60-61°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.14 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.46 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.78 (2H, d).

参考例 9 5

2-(エトキシメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸エチル



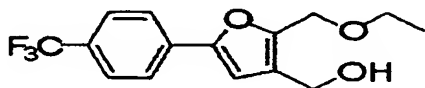
2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸メチル (5.0 g) をテトラヒドロフラン (60 ml) とメタノール (60 ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム (32 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。さらに1規定水酸化ナトリウム (20 ml) を追

加し、室温で5時間攪拌した。濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。得られた油状物をN, N-ジメチルホルムアミド(50 ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(1.76 g)、ヨウ化エチル(4.68 ml)を氷冷下で加え、3時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1から5:1)で精製し、目的物(3.65 g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.39 (3H, t), 3.63 (2H, q), 4.34 (2H, q), 4.85 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.78 (2H, d).

参考例96

{2-(エトキシメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール

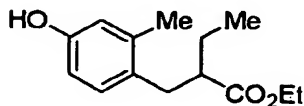


参考例95で得た2-(エトキシメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸エチルより、参考例6に示す方法と同様にして、目的物を得た。

融点103-105°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, dt), 3.60 (2H, dq), 4.57 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.73 (2H, d).

参考例97

2-(4-ヒドロキシ-2-メチルベンジル)ブタン酸エチル



2-(ジエトキシホスホリル)ブタン酸エチル(6.3 ml)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物(1.33 g)を加え、30分攪拌した。これに4-(ベンジルオキシ)-

2-メチルベンズアルデヒド (5.0 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール (50 ml) に溶解させ、反応容器を窒素で置換した後、10%パラジウム-炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 から 2 : 1)、目的物 (4.79 g) を油状物として得た。

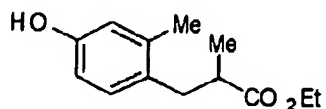
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.48-1.75 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.47-2.72 (2H, m), 2.84 (1H, dd), 4.07 (2H, q), 4.83-5.05 (1H, br), 6.52-6.62 (2H, m), 6.94 (1H, d).

参考例 97 (1) ~ 参考例 97 (2)

4- (ベンジルオキシ) - 2-メチルベンズアルデヒドと対応するホスホネートより、参考例 97 に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

参考例 97 (1)

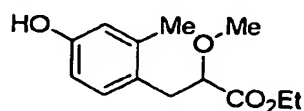
3- (4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) - 2-メチルプロピオン酸エチル



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (3H, d), 1.19 (3H, t), 2.25 (3H, s), 2.53-2.72 (2H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 4.19 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.54-6.63 (2H, m), 6.94 (1H, d).

参考例 97 (2)

3- (4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) - 2-メトキシプロピオン酸エチル

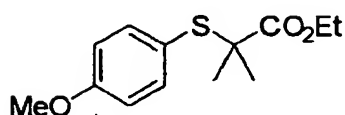


181

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.95 (2H, d), 3.32 (3H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 4.18 (2H, q), 5.10 (1H, s), 6.56-6.64 (2H, m), 7.00 (1H, dd).

5 参考例 98

2-[(4-メトキシフェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル

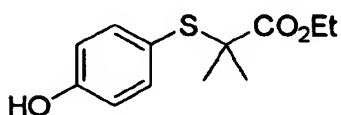


4-メトキシベンゼンチオール (3.7 ml) のN, N-ジメチルホルムアミド
 10 溶液 (100 ml) に炭酸カリウム (5.1 g)、2-ブロモイソ酪酸エチル (5.96 g) を加え、50℃で一晩、攪拌した。放冷後、酢酸エチルで希釈、有機層を水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 5 : 1) で精製し、目的物 (7.11 g) を油状物として得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.45 (6H, s), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, q), 6.84 (2H, d), 7.38 (2H, d).

参考例 99

2-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル



20

塩化アルミニウム (0.88 g) をトルエン (5 ml) に懸濁させ、オクタンチ
 オール (3.5 ml) を滴下し、均一になるまで攪拌した。その後、2-[(4-
 15 メトキシフェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル (7.06 g) の
 トルエン溶液 (5 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液に水を加え、
 25 酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶

媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から5：1）、さらに再結晶（ヘキサン－ジイソプロピルエーテル）で精製し、目的物（6.23g）を結晶として得た。

融点68-69°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.47 (6H, s), 4.14 (2H, q),
5 6.17 (1H, s), 6.68 (2H, d), 7.29 (2H, d).

参考例100

3-（5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル）プロピオン酸エチル

3-（5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル）プロピ
10 オン酸エチル



(E)-3-（5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル）-2-プロペン酸
エチル（0.81g）の酢酸エチル溶液（10ml）に窒素気流下で10%パラ
ジウム-炭素（0.20g）を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。触
媒をセライトでろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1から5：1）で精製
し、3-（5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル）プロピオン酸エチルと
3-（5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル）プロピ
オン酸エチル（0.80g）の混合物を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25, 1.26 (3H, t), 1.98-2.09 (0.86H, m), 2.47-2.55 (0.86H,
20 m), 2.69-2.90 (1.58H, m), 3.08 (1.14H, t), 3.28 (0.42H, ddd), 3.74 (1.26H,
s), 3.82 (1.74H, s), 4.09-4.21 (2H, m), 4.70-4.85 (0.42H, m), 6.35 (0.58H,
d), 6.63-6.64 (0.86H, m), 6.73-6.74 (0.42H, m), 6.80 (0.58H, dd), 6.94 (0.58H,
d), 7.27 (0.58H, d).

参考例101

3-（5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル）プロピオン酸エチル

3-（5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル）プロ

ピオン酸エチル

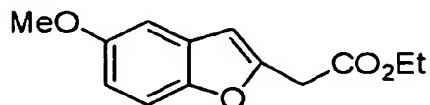


塩化アルミニウム (0.88 g) をトルエン (5 ml) に懸濁させ、オクタンチオール (3.5 ml) を滴下し、均一になるまで攪拌した。その後、3-(5-
5 メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル) プロピオン酸エチルと 3-(5-メト
キシ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) プロピオン酸エチルの
混合物 (0.80 g) のトルエン溶液 (5 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。

反応混合液に水を加え、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸
マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 2 : 1) で精製し、3-(5-
10 ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル) プロピオン酸エチルと 3-(5-ヒ
ドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) プロピオン酸エチ
ルの混合物 (0.56 g) を油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25, 1.26
(3H, t), 1.97-2.08 (0.84H, m), 2.47-2.55 (0.84H, m), 2.70-2.85 (1.56H, m),
15 3.07 (1.16H, t), 3.24 (0.42H, dd), 4.07-4.21 (2H, m), 4.69-4.83 (0.42H,
m), 4.97 (0.42H, s), 5.23 (0.58H, s), 6.30 (0.58H, d), 6.57 (0.86H, s),
6.65-6.67 (0.42H, m), 6.72 (0.58H, dd), 6.88 (0.58H, d), 7.22 (0.58H, d).

参考例 102

(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル) 酢酸エチル



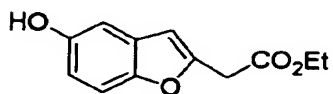
(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル) メタノール (2.40 g) のテ
トラヒドロフラン溶液 (100 ml) にアセトンシアニドリン (1.85 ml)、
トリブチルホスフィン (6.71 ml)、1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピ
25 ペリジン (26.80 g) を順に加え、0℃で2時間、室温で2時間攪拌した。

反応液の溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1から10：1）、油状物を得た。得られた油状物をエタノール（10ml）に溶解させ、8規定の水酸化ナトリウム水溶液（10ml）を加えて一晩加熱還流した。水で希釈後、エーテルで水層を洗浄した後、濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをエタノール（10ml）に溶解させ、濃硫酸（0.1ml）を加え、一晩加熱還流した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から5：1）で精製し、目的物（0.46g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t), 3.79 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.20 (2H, q), 6.55-6.56 (1H, m), 6.83 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 7.31 (1H, dd).

参考例103

（5-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-2-イル）酢酸エチル

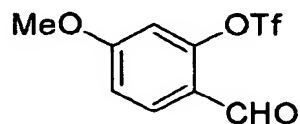


塩化アルミニウム（0.53g）をトルエン（4ml）に懸濁させ、オクタンチオール（1.65ml）を滴下し、均一になるまで攪拌した。その後、（5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル）酢酸エチルの（0.37g）のトルエン溶液（4ml）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から5：1）で精製し、目的物（0.29g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t), 3.78 (2H, s), 4.21 (2H, q), 5.10 (1H, s), 6.48 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 7.24 (1H, d).

参考例 104

トリフルオロメタンスルホン酸 2-ホルミル-5-メトキシフェニル

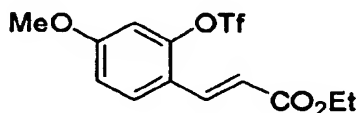


- 5 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (10.0 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解させ、氷冷下でピリジン (39 ml)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (12.2 ml) を順に加え、室温で一晩攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1 から 5：1) で精製し、目的物 (13.07 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.92 (3H, s), 6.87 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 10.12 (1H, s).

15 参考例 105

(E)-3-(4-メトキシ-2-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)-2-プロペン酸エチル



- 20 ジエチルホスホノ酢酸エチル (6.1 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (2.2 g) を加え、さらに0.5時間攪拌した。これにトリフルオロメタンスルホン酸 2-ホルミル-5-メトキシフェニル (10.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- 25

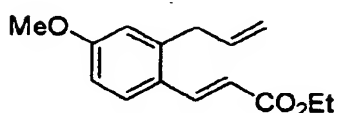
でにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1から10：1）、目的物（9.07 g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 3.86 (3H, s), 4.27 (2H, q), 6.38 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 7.63 (1H, d), 7.80 (1H, d).

5

参考例 106

(E)-3-(2-アリル-4-メトキシフェニル)-2-プロペン酸エチル



(E)-3-(4-メトキシ-2-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)-2-プロペン酸エチル (8.92 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (100 ml) に窒素雰囲気下でアリルトリブチルチン (9.2 ml) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.46 g) を加えて80℃で終夜攪拌した。酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーでにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1から20：1から10：1）、目的物 (5.84 g) を油状物として得た。

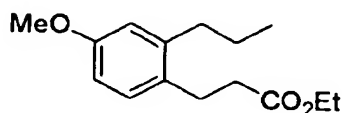
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 (3H, t), 3.50 (2H, d), 3.81 (3H, s), 4.24 (2H, q), 4.98-5.11 (2H, m), 5.87-6.00 (1H, m), 6.25 (1H, d), 6.73-6.79 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.91 (1H, d).

20

参考例 107

3-(4-メトキシ-2-プロピルフェニル)プロピオン酸エチル



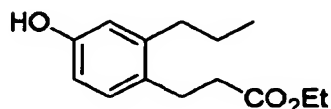
25

(E)-3-(2-アリル-4-メトキシフェニル)-2-プロペン酸エチル (5.

23 g) の酢酸エチル溶液 (50 ml) に 10% パラジウム-炭素 (1.0 g) を加え、室温で一晩攪拌した。触媒をろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 5 : 1)、目的物 (5.35 g) を油状物として得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.98 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.57-1.65 (2H, m), 2.51-2.58 (4H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.77 (3H, m), 4.13 (2H, q), 6.65-6.70 (2H, m), 7.04 (1H, d).

参考例 108

3-(4-ヒドロキシ-2-プロピルフェニル) プロピオン酸エチル

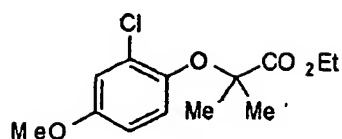


塩化アルミニウム (4.02 g) をトルエン (30 ml) に懸濁させ、オクタンチオール (13 ml) を滴下し、均一になるまで攪拌した。その後、3-(4-メトキシ-2-プロピルフェニル) プロピオン酸エチル (3.02 g) のトルエン溶液 (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 から 2 : 1) で精製し、目的物 (2.52 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.97 (3H, t), 1.24 (3H, t), 1.52-1.65 (2H, m), 2.50-2.56 (4H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 4.13 (2H, q), 6.59 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 6.97 (1H, d).

参考例 109

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル

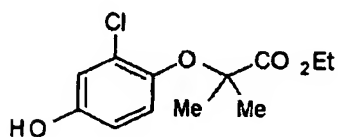


4-メトキシ-2-クロロフェノール (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に、2-ブロモイソ酪酸エチル (2.0 ml) を加え、氷冷下で60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (0.66 g) を加え、室温で一晩、攪拌した。60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (0.30 g) を追加し、5時間室温で攪拌した。水を氷冷下で加えた後、酢酸エチルで希釈、有機層を水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、目的物 (1.01 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, t), 1.56 (6H, s), 3.76 (3H, s), 4.26 (2H, q), 6.68 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 6.95 (1H, d).

参考例 110

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル

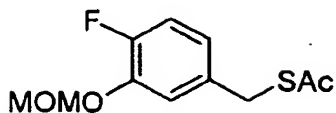


参考例 109 で得た 2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸エチルより、参考例 108 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 1.56 (6H, s), 4.26 (2H, q), 4.84 (1H, s), 6.61 (1H, dd), 6.88 (1H, d), 6.90 (1H, d).

参考例 111

エタンチオ酸 S-[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]

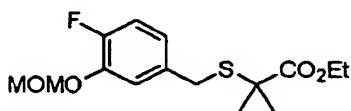


[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール (5.28 g)
 の酢酸エチル溶液 (60 ml) に、氷冷下で、トリエチルアミン (4.8 ml)、
 メタンスルホニルクロライド (2.31 ml) を滴下し、30分攪拌した。不溶
 物をセライトでろ過し、溶媒を減圧留去して油状物を得た。これをN,N-ジメ
 チルホルムアミド (100 ml) に溶解させ、チオ酢酸カリウム (3.90 g)
 を加え室温で2時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄。無
 水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1から5：1) で精製し、目的
 物 (5.60 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.19 (2H, s),
 6.85-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, dd).

参考例 112

2- { [4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジル] チオ } -2-メチ
 ルプロピオン酸エチル



エタンチオ酸S-[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジル] (2.
 50 g) のエタノール溶液 (20 ml) に1規定水酸化ナトリウム (11 ml)
 を加え、室温で一晩攪拌した。1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで希釈後、水、
 飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を
 得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解させ、炭酸カリ
 ウム (2.11 g)、2-ブロモイソ酪酸エチル (1.80 ml) を加え、室温
 で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロ

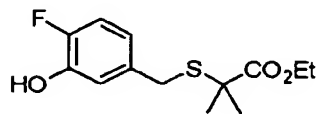
マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1から10：1）で精製し、目的物（1.95 g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.52 (6H, s), 3.51 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.13 (2H, q), 5.20 (2H, s), 6.86–7.04 (2H, m), 7.12 (1H, dd).

5

参考例 113

2-[(4-フルオロ-3-ヒドロキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル



2-{[4-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ベンジル]チオ}-2-メチルプロピオン酸エチル (1.0 g) のエタノール溶液 (10 ml) に濃塩酸 (0.5 ml) を加え、50–60℃で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1から2：1）で精製し、目的物 (0.86 g) を油状物として得た。

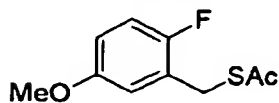
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.53 (6H, s), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, q), 5.25 (1H, br), 6.74–6.79 (1H, m), 6.93–7.00 (2H, m).

参考例 114

エタンチオ酸 S-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)

20



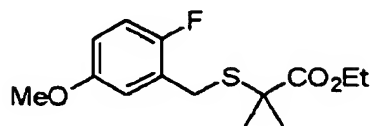
参考例 55 で得た (2-フルオロ-5-メトキシフェニル) メタノールより、参考例 111 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.35 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.68–6.76 (1H, m), 6.85–6.98 (2H, m).

25

参考例 1 1 5

2-[(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル

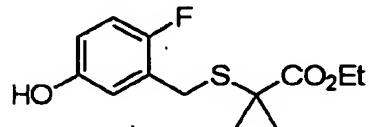


- 5 参考例 1 1 4 で得たエタンチオ酸 S-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)より、参考例 1 1 2 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.55 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.11 (2H, q), 6.67-6.77 (1H, m), 6.85 (1H, dd), 6.92 (1H, t).

10 参考例 1 1 6

2-[(2-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル

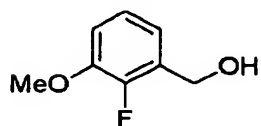


- 15 参考例 1 1 5 で得た 2-[(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチルより、参考例 1 0 8 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 1.55 (6H, s), 3.81 (2H, s), 4.10 (2H, q), 5.40 (1H, s), 6.64-6.69 (1H, m), 6.80-6.93 (2H, m).

20 参考例 1 1 7

(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタノール



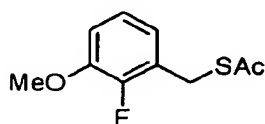
2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸より、参考例 6 に示す方法と同様にして、

目的物を得た。

融点59-60°C ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.87 (1H, t), 3.88 (3H, s), 4.75 (2H, d), 6.88-7.09 (3H, m).

5 参考例 1 1 8

エタンチオ酸S- (2-フルオロ-3-メトキシベンジル)

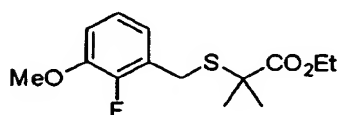


参考例 1 1 7 で得た (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノールより、参考例 1 1 1 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

10 油状物 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.16 (2H, d), 6.82-7.01 (3H, m).

参考例 1 1 9

2- [(2-フルオロ-3-メトキシベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン
15 酸エチル

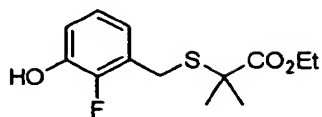


参考例 1 1 8 で得たエタンチオ酸S- (2-フルオロ-3-メトキシベンジル) より、参考例 1 1 2 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

20 油状物 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t), 1.55 (6H, s), 3.86 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.14 (2H, q), 6.81-7.02 (3H, m).

参考例 1 2 0

2- [(2-フルオロ-3-ヒドロキシベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン
酸エチル

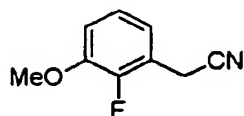


参考例 119 で得た 2-[(2-フルオロ-3-メトキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチルより、参考例 108 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

5 油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.55 (6H, s), 3.86 (2H, s), 4.13 (2H, q), 5.29 (1H, d), 6.80-6.99 (3H, m).

参考例 121

(2-フルオロ-3-メトキシフェニル) アセトニトリル

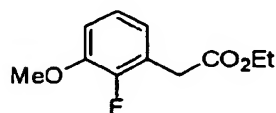


参考例 117 で得た (2-フルオロ-3-メトキシフェニル) メタノールより、参考例 88 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.91-7.15 (3H, m).

参考例 122

(2-フルオロ-3-メトキシフェニル) 酢酸エチル



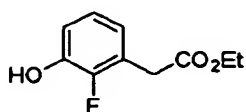
(2-フルオロ-3-メトキシフェニル) アセトニトリル (0.77 g)、8 規定水酸化ナトリウム (10 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、濃塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物をエタノール (10 ml) に溶かし、濃硫酸 (0.1 ml) を加え、一晩加熱還流した。反応液を

酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、目的物（0.79 g）を油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 3.65 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.16 (2H, q), 6.79-6.90 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m).

参考例 123

（2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル）酢酸エチル



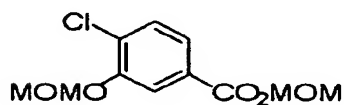
参考例 122 で得た（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）酢酸エチルより、参考例 108 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 3.65 (2H, s), 4.17 (2H, q), 5.51 (1H, s), 6.73-6.86 (1H, m), 6.88-6.98 (2H, m).

15

参考例 124

4-クロロ-3-（メトキシメトキシ）安息香酸メトキシメチル



20

4-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸（3.11 g）のテトラヒドロフラン溶液（50 ml）にN-エチルジイソプロピルアミン（9.4 ml）とクロロメチルメチルエーテル（3.5 ml）を加え、一晚、加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1から5：1）で精製し、目的物（4.39 g）を油状物として得た。

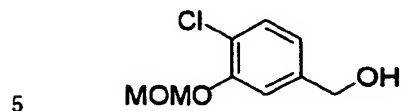
25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.53 (3H, s), 3.54 (3H, s), 5.31 (2H, s), 5.47 (2H, s),

7.45 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.84 (1H, d).

参考例 1 2 5

[4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール



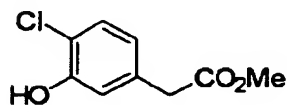
参考例 1 2 4 で得た 4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)安息香酸メトキシメチルより、参考例 6 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.52 (3H, s), 4.64 (2H, d), 5.25 (2H, s), 6.91-6.96 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.34 (1H, d).

10

参考例 1 2 6

(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル



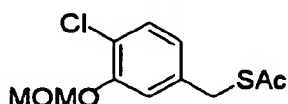
15 [4-クロロ-3-(メトキシメトキシ)フェニル]メタノール (2.01 g)、アセトンシアンヒドリン (1.4 ml) およびトリブチルホスフィン (5.0 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (5.05 g) を室温で加えた後、一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲル
20 カラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン:酢酸エチル=30:1 から 5:1)、油状物を得た。得られた油状物をエタノール (10 ml) に溶解させ、8 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加え、一晩加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、濃塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油
25 状物を得た。得られた油状物を 10% 塩酸-メタノール (10 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1 から 5:1) にて精製し、目的物 (0.55

g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.56 (2H, s), 3.69 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.79 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 7.25 (1H, d).

5 参考例 1 2 7

エタンチオ酸S- [4-クロロ-3- (メトキシメトキシ) ベンジル]

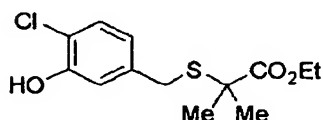


参考例 1 2 5 で得た [4-クロロ-3- (メトキシメトキシ) フェニル] メタノールより、参考例 1 1 1 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

10 油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.88 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.27 (1H, d).

参考例 1 2 8

2- [(4-クロロ-3-ヒドロキシベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン
15 酸エチル



エタンチオ酸S- [4-クロロ-3- (メトキシメトキシ) ベンジル] (1.7
2 g) のエタノール-テトラヒドロフラン溶液 (10 ml - 10 ml) に1規定
水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、室温で3日間攪拌した。1規定塩酸で酸
20 性とし、酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで
乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド
(30 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1.37 g)、2-ブロモイソ酪酸エ
チル (1.2 ml) を加え、50℃で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、
飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を
25 得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3
0 : 1 から 10 : 1) で精製し、油状物を得た。得られた油状物をエタノール (1

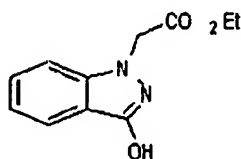
197

0 ml) に溶解させ、濃塩酸 (0.1 ml) を加え、60℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 から 5 : 1) で精製し、目的物 (0.45 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.52 (6H, s), 3.76 (2H, s), 4.12 (2H, q), 5.58 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.22 (1H, d).

参考例 129

(3-ヒドロキシ-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸エチル

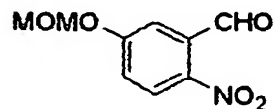


3-インダゾリノン (5.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (150 ml) に炭酸カリウム (5.14 g)、ブromo酢酸エチル (4.13 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (1.47 g) を結晶として得た。

融点181-182℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 4.22 (2H, q), 4.84 (2H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.77 (1H, d).

参考例 130

5-(メトキシメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド



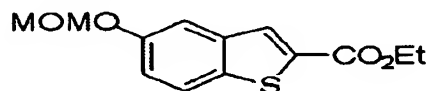
5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (25 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (300 ml) にクロロメチルメチルエーテル (13.7 ml) を加え、氷冷下で60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (7.2 g)

を加え、室温で一晩攪拌した。1規定塩酸を氷冷下で滴下し、酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して粗結晶を得た。これを再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、目的物（23.37 g）を結晶として得た。

融点68-69°C ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.49 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.29 (1H, dd), 7.46 (1H, d), 8.15 (1H, d), 10.45 (1H, s).

参考例 131

5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチル

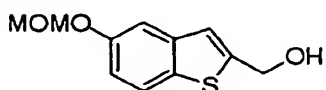


5-(メトキシメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド (20 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (300 ml) にチオグリコール酸エチル (12.5 ml) と炭酸カリウム (16.36 g) を加え、60°Cで一晩攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=30：1から5：1）で精製し、目的物 (6.60 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t), 3.50 (3H, s), 4.39 (2H, q), 5.22 (2H, s), 7.18 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.95 (1H, s).

参考例 132

[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチエン-2-イル] メタノール

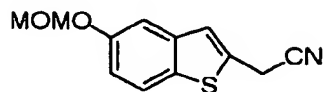


参考例 131 で得た 5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸エチルより、参考例 6 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

融点74-75°C ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.03 (1H, t), 3.50 (3H, s), 4.89 (2H, d), 5.21 (2H, s), 7.05 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.67 (1H, d).

参考例 1 3 3

[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチエン-2-イル] アセトニトリル



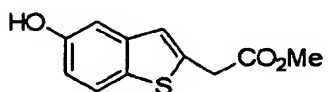
参考例 1 3 2 で得た [5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチエン-2-イル]

メタノールより、参考例 8 8 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.51 (3H, s), 3.97 (2H, d), 5.22 (2H, s), 7.08 (1H, dd), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.65 (1H, d).

参考例 1 3 4

(5-ヒドロキシ-1-ベンゾチエン-2-イル) 酢酸メチル

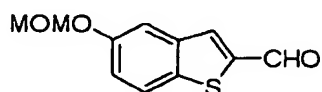


[5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチエン-2-イル]アセトニトリル(1.03 g) をエタノール (10 ml) に溶解させ、8 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加え、一晚加熱還流した。反応液の溶媒を減圧留去し、濃塩酸で反応液を酸性にし、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物を 10% 塩酸-メタノール (10 ml) に溶解させ、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 から 2:1) にて精製し、目的物 (0.43 g) を油状物として得た。

融点 136-137°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.09 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.59 (1H, d).

参考例 1 3 5

5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチオフェン-2-カルバルデヒド



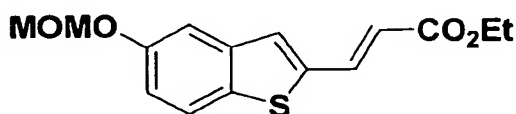
参考例 1 3 2 で得た [5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾチエン-2-イル]

メタノールより、参考例 7 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.51 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.25 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.94 (1H, s), 10.07 (1H, s).

5 参考例 1 3 6

(E) - 3 - [5 - (メトキシメトキシ) - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル] - 2 - プロペン酸エチル

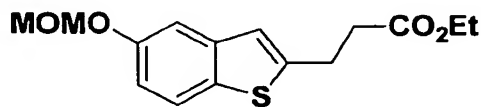


10 参考例 1 3 5 で得た 5 - (メトキシメトキシ) - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - カルバルデヒドより、参考例 8 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

融点 81-82°C ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.34 (3H, t), 3.50 (3H, s), 4.27 (2H, q), 5.22 (2H, s), 6.27 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.84 (1H, d).

15 参考例 1 3 7

3 - [5 - (メトキシメトキシ) - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル] プロピオン酸エチル



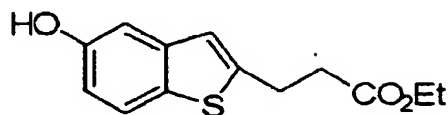
20 (E) - 3 - [5 - (メトキシメトキシ) - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル] - 2 - プロペン酸エチル (1.46 g) の酢酸エチル溶液 (20 ml) に 10% パラジウム - 炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒をセライトでろ過し、ろ液を減圧留去。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 から 5 : 1) にて精製し、目的物 (1.20 g) を油状物として得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 2.73 (2H, t), 3.21 (2H, t), 3.50 (3H, s), 4.16 (2H, q), 5.20 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.62

(1H, d).

参考例 138

3- (5-ヒドロキシ-1-ベンゾチエン-2-イル) プロピオン酸エチル

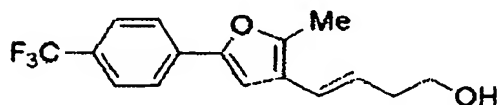


3- [5- (メトキシメトキシ) -1-ベンゾチエン-2-イル] プロピオン酸エチル (1.20 g) をエタノール (20 ml) に溶解させ、濃塩酸 (1 ml) を加え、60℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5:1から1:1) で精製し、目的物 (0.87 g) を結晶として得た。

融点111-113℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 2.73 (2H, t), 3.20 (2H, t), 4.16 (2H, q), 5.19 (1H, s), 6.82 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.56 (1H, d).

参考例 139

(E)-4- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルル} -3-ブテン-1-オール



(3-ヒドロキシプロピル) トリフェニルホスホニウムブロミド (12.41 g) のテトラヒドロフラン懸濁液 (60 ml) に氷冷下でn-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液, 36 ml) を滴下し、30分攪拌後、2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルアルデヒド (6.41 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) を滴下し、氷冷下で1.5時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲル

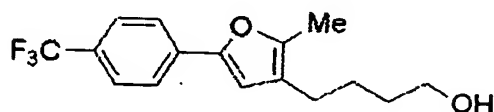
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1から1：1）で精製し、目的物（4.77 g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 2.47 (2H, q), 3.75 (2H, t), 5.90 (1H, dt), 6.30 (1H, d), 6.82 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.70 (2H, d).

5

参考例 140

4- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} -1-ブタノール



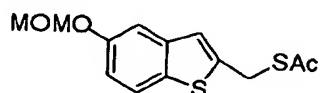
10 参考例 139 で得た (E) -4- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} -3-ブテン-1-オールより、参考例 9 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59-1.65 (5H, m), 2.29 (3H, s), 2.36-2.43 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

15

参考例 141

エタンチオ酸 S- { [5- (メトキシメトキシ) -1-ベンゾチエン-2-イル] メチル}



20 参考例 132 で得た [5- (メトキシメトキシ) -1-ベンゾチエン-2-イル] メタノールより、参考例 111 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

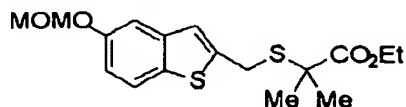
油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 3.49 (3H, s), 4.35 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.02 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.60-7.63 (1H, m).

25

参考例 142

2- ({ [5- (メトキシメトキシ) -1-ベンゾチエン-2-イル] メチル}

チオ) - 2 - メチルプロピオン酸エチル

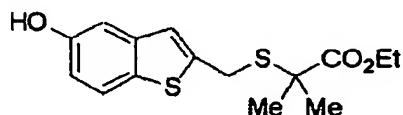


参考例 1 4 1 で得たエタンチオ酸 S - { [5 - (メトキシメトキシ) - 1 - ベン
ゾチエン - 2 - イル] メチル } より、参考例 1 1 2 に示す方法と同様にして、目
5 的物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 1.55 (6H, s), 3.49 (3H, s), 4.10 (2H, s),
4.11 (2H, q), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.08 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.60
(1H, d).

参考例 1 4 3

2 - { [(5 - ヒドロキシ - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル) メチル] チオ } - 2
- メチルプロピオン酸エチル

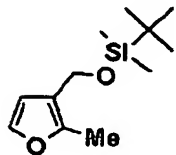


参考例 1 4 2 で得た 2 - ({ [5 - (メトキシメトキシ) - 1 - ベンゾチエン -
2 - イル] メチル } チオ) - 2 - メチルプロピオン酸エチルより、参考例 1 3 8
15 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物 ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 1.56 (6H, s), 4.05-4.16 (4H, m),
4.93 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.57 (1H, d).

参考例 1 4 4

t e r t - ブチル (ジメチル) [(2 - メチル - 3 - フリル) メトキシ] シラン



水素化リチウムアルミニウム (9 . 2 g) のテトラヒドロフラン (2 0 0 m l)
懸濁液に、氷冷下、2 - メチル - 3 - フロ酸エチル (3 1 . 1 g) のテトラヒド

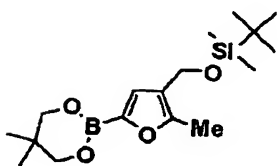
ロフラン (100 ml) 溶液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、水 (9 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml)、水 (23 ml) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して油状物を得た。

上で得た油状物、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (1.2 g)、トリエチルアミン (33.8 ml) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、室温で *tert*-ブチルクロロジメチルシラン (33.5 g) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 15:1)、目的物 (38.2 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 2.26 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.31 (1H, d), 7.22 (1H, d).

参考例 145

tert-ブチル { [5- (5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ } ジメチルシラン



2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (27.9 ml) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、氷冷下で1.6規定 *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (100 ml) を滴下し、10分間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却した後、ホウ酸トリイソプロピル (40.2 g) および *tert*-ブチル (ジメチル) [(2-メチル-3-フリル) メトキシ] シラン (24.2 g) を加えた。これを-78℃で2時間攪拌した後、4時間かけて徐々に室温に升温し、室温で一晩攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出

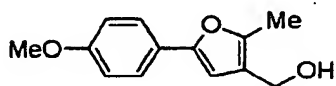
した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

上で得た油状物と 2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール (13.3 g) のトルエン (200 ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を水で洗浄し、
5 水層は酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 9 : 1)、目的物 (12.9 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.01 (6H, s), 2.31 (3H, s),
10 3.74 (4H, s), 4.50 (2H, s), 6.91 (1H, s).

参考例 146

[5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3-フリル] メタノール



tert-ブチル { [5-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-2-メチル-3-フリル] メトキシ } ジメチルシラン (4.06 g) のトルエン-水混合溶媒 (30 ml - 30 ml) に炭酸ナトリウム (2.54 g)、4-プロモアニソール (1.8 ml) を加え、反応容器を窒素置換した後に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.70 g) を加えて、80℃で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 40 : 1 から 10 : 1) に通し、油状物を得た。これをテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、テトラ-n-ブチルアンモニウムフロリド (1M テトラヒドロフラン溶液、
25 15 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 から 1 : 1) で精製し、目的物 (0.78 g) を結晶として得た。融点

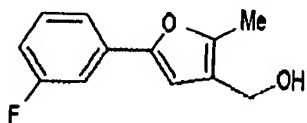
62-64°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.55 (2H, d).

参考例 146 (1) ~ 参考例 146 (4)

- 5 参考例 145 で得た *tert*-ブチル { [5- (5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ } ジメチルシランと対応するアリールハライドより、参考例 146 に示す方法と同様にし、以下に示す化合物を得た。

- 10 参考例 146 (1)

[5- (3-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メタノール

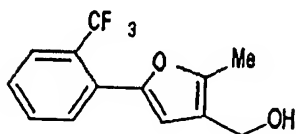


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.85-6.96 (1H, m), 7.25-7.40 (3H, m).

15

参考例 146 (2)

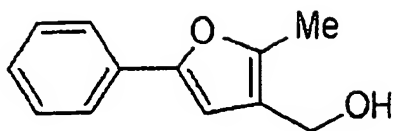
{2-メチル-5- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メタノール



- 20 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.70-7.73 (2H, m).

参考例 146 (3)

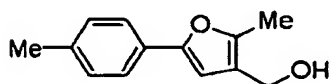
(2-メチル-5-フェニル-3-フリル) メタノール



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.35 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.18–7.24 (1H, m), 7.31–7.37 (2H, m), 7.60 (2H, d).

5 参考例 146 (4)

[2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-3-フリル] メタノール

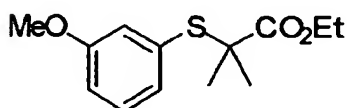


融点79–80°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (6H, s), 4.49 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.14 (2H, dd), 7.49 (2H, dd).

10

参考例 147

2-[(3-メトキシフェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル



3-メトキシベンゼンチオールより、参考例98に示す方法と同様にして、目的物を得た。

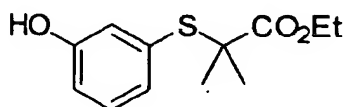
15

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, t), 1.49 (6H, s), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, q), 6.88–6.91 (1H, m), 7.00–7.05 (2H, m), 7.18–7.25 (1H, m).

参考例 148

2-[(3-ヒドロキシフェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル

20

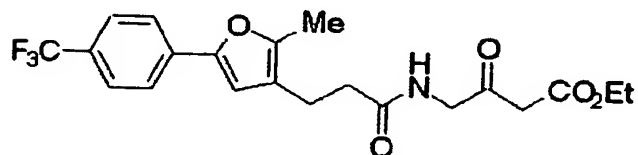


参考例147で得た2-[(3-メトキシフェニル)チオ]-2-メチルプロピ

オン酸エチルより、参考例 99 に示す方法と同様にして、目的物を得た。油状物；
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.21 (3H, t), 1.49 (6H, s), 4.12 (2H, q), 5.87 (1H, s),
 6.81-6.85 (1H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m).

5 参考例 149

4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパノイル)アミノ]-3-オキソブタン酸エチル



3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}
 10 プロピオン酸 (0.80 g) のアセトニトリル溶液 (20 ml) に氷冷下でトリ
 エチルアミン (0.23 ml)、塩化ピバロイル (0.21 g) を滴下した。3
 0分攪拌後、4-アミノ-3-オキソブタン酸エチル塩酸塩 (0.33 g)、ト
 リエチルアミン (0.23 ml) を順に加え、室温で1.5時間攪拌した。酢酸
 エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾
 15 燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1から1：1) で精製し、目的物 (0.41
 g) を結晶として得た。

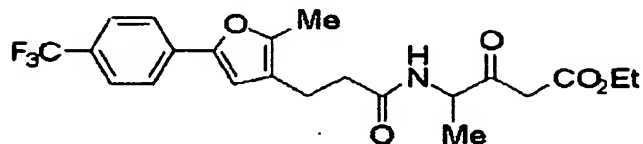
融点131-133°C；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 2.31 (3H, s), 2.48 (2H,
 t), 2.73 (2H, t), 3.47 (2H, s), 4.18 (2H, q), 4.26 (2H, d), 6.15 (1H, s),
 20 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

参考例 149 (1)、参考例 149 (2)

3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}
 プロピオン酸と対応するケトアミノ体より、参考例 149 に示す方法と同様にし
 25 て、以下に示す化合物を得た。

参考例 149 (1)

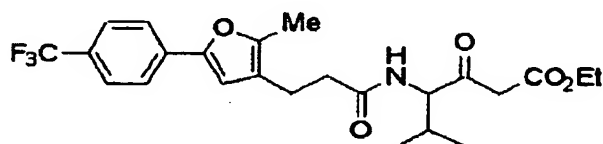
4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパノイル)アミノ]-3-オキソペンタン酸エチル



融点133-136°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t), 1.34 (3H, d), 2.30 (3H, s); 2.44 (2H, t), 2.72 (2H, t), 3.50 (2H, s), 4.15 (2H, q), 4.68 (1H, quintet), 6.17 (1H, d), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

参考例149(2)

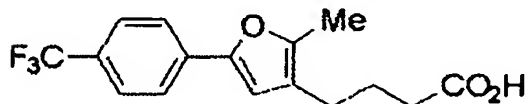
5-メチル-4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパノイル)アミノ]-3-オキソヘキサン酸エチル



油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.72 (3H, d), 0.92 (3H, d), 1.24 (3H, t), 2.17-2.27 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.49 (2H, t), 2.74 (2H, t), 3.50 (2H, s), 4.16 (2H, q), 4.73 (1H, dd), 6.10 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

参考例150

4-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-1-ブタン酸



4-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-1-ブタノール (1.18 g) のジクロロメタン溶液 (20 ml) にトリエチルアミン (2.21 ml) を加え、氷冷下で3酸化硫黄ピリジン錯体 (2.53 g) のジメチルスルホキシド溶液 (20 ml) を加え、室温で30分撹拌した。

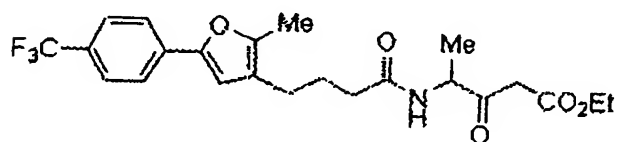
ジエチルエーテルで希釈し、有機層を1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。これを *tert*-ブタノール (32 ml) に溶解させ、水 (8 ml)、リン酸2水素ナトリウム (0.72 g)、2-メチル-2-ブテン (2.1 ml) を加え、最後に亜塩素

5 酸ナトリウム (0.54 g) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を1規定塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1から2:1、1:1) で精製し、目的物 (0.36 g) を油状物として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.87-1.94 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.38 (2H, t), 2.43 (2H, t), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

参考例 151

15 4-[(4-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}ブタノイル)アミノ]-3-オキソペンタン酸エチル



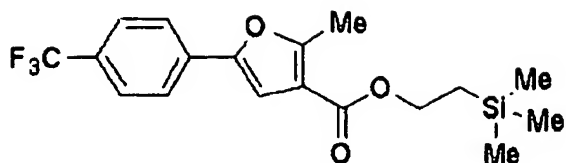
参考例 150 で得た 4-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}ブタン酸より、参考例 149 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

20 アモルファス; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.38 (3H, d), 1.85-1.94 (2H, m), 2.24 (2H, t), 2.29 (3H, s), 2.41 (2H, d), 3.55 (2H, s), 4.19 (2H, q), 4.70 (1H, quintet), 6.17 (1H, d), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

25 参考例 152

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロ酸2-(トリメチルシリル)エチル

211

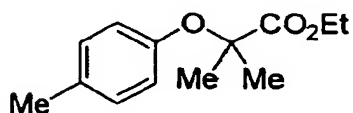


2-メチルー5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-フロ酸メチル
(4.86 g) のテトラヒドロフラン-メタノール (50 ml-50 ml) 混合
溶媒に1規定水酸化ナトリウム (26 ml) を加え、60℃で4時間攪拌した。

- 5 放冷後、1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで希釈。有機層を水、飽和食塩水で
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。これ
をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解させ、4-ジメチルアミノピリジン
(0.21 g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイ
ミド・塩酸塩 (4.92 g)、2-(トリメチルシリル) エタノール (2.95
10 ml) を順に加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽
和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を
得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2
0：1から10：1) で精製し、目的物 (4.52 g) を結晶として得た。
融点80-81℃；¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.086 (9H, s), 1.07-1.16 (2H, m), 2.67 (3H,
15 s), 4.31-4.40 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.62 (2H, d), 7.72 (2H, d).

参考例 153

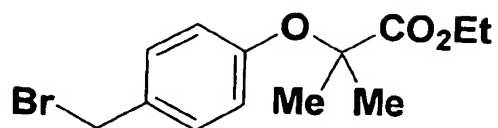
2-メチルー2-(4-メチルフェノキシ)プロピオン酸エチル



- 20 p-クレゾールより、参考例98に示す方法と同様にして、目的物を得た。
油状物；¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 (3H, t), 1.56 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.23
(2H, q), 6.73 (2H, d), 7.01 (2H, d).

参考例 154

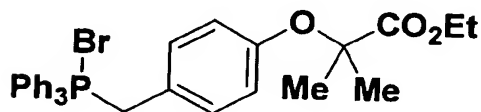
- 25 2-〔4-(ブロモメチル)フェノキシ〕-2-メチルプロピオン酸エチル



2-メチル-2-(4-メチルフエノキシ)プロピオン酸エチル (8.89 g) の酢酸エチル溶液 (100 ml) に 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.33 g) に N-ブロモスクシンイミド (7.12 g) を加え、一晚、加熱還流した。溶媒を減圧留去し、ヘキサンで希釈。不溶物をセライトろ過し、ヘキサンで洗浄。ろ液を減圧留去し、目的物 (12.13 g) を油状物として得た。油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, t), 1.60 (6H, s), 4.22 (2H, q), 4.46 (2H, s), 6.78 (2H, d), 7.26 (2H, d).

10 参考例 155

[4-(2-エトキシ-1, 1-ジメチル-2-オキソエトキシ)ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウム ブロミド

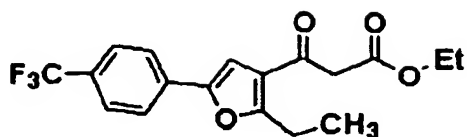


2-[4-(ブROMOメチル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル (12.13 g) のトルエン溶液 (100 ml) にトリフェニルホスフィン (10.5 g) を加え、一晚、加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、トルエンで洗浄し、目的物 (17.37 g) を固体として得た。

融点 185-186°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.07 (3H, t), 1.48 (6H, s), 4.10 (2H, q), 5.10 (2H, d), 6.62 (2H, d), 6.85 (2H, dd), 7.60-7.76 (12H, m), 7.87-7.92 (3H, m).

参考例 156

3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-3-オキソプロピオン酸エチル

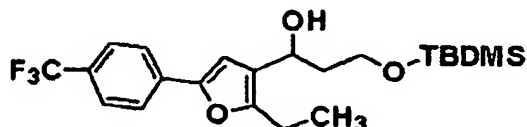


2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-プロ酸 (13.0 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (8.2 g) を室温に加え、そのまま 2 時間攪拌した。この混合物にマロン酸モノエチルエステルモノカリウム塩 (8.6 g) および塩化マグネシウム (2.4 g) を室温に加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1 から 6 : 1)、目的物 (13.3 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26-1.36 (6H, m), 3.05 (0.4H, q), 3.11 (1.6H, q), 3.79 (1.6H, s), 4.23 (2H, q), 5.34 (0.2H, s), 6.81 (0.2H, s), 6.95 (0.8H, s), 7.62 (0.4H, d), 7.64 (1.6H, d), 7.72 (0.4H, d), 7.74 (1.6H, d).

参考例 157

3-{[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ}-1-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパン-1-オール



水素化リチウムアルミニウム (1.1 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 懸濁液に、氷冷下、3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-3-オキソプロピオン酸エチル (7.13 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を滴下し、0℃で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷して、水 (1 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)、水 (2.5 ml)

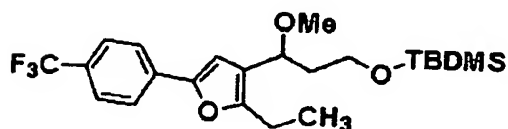
1) を順次滴下して、過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、そのまま室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ過して除き、沈殿を酢酸エチルで洗浄した。集めた濾液の溶媒を減圧留去して油状物を得た。

5 上で得た油状物、4-N, N-ジメチルアミノピリジン (0.25 g)、トリエチルアミン (3.4 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、室温で *tert*-ブチルクロロジメチルシラン (3.0 g) を加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(ヘキサン:酢酸エチル=15:1から9:1)、
10 目的物 (4.44 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.11 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.29 (3H, t), 1.76-1.86 (1H, m), 1.98-2.12 (1H, m), 2.74 (2H, q), 3.44 (1H, d), 3.80-3.96 (2H, m), 4.89-4.96 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

15 参考例 158

tert-ブチル (3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} -3-メトキシプロポキシ) ジメチルシラン



20 3- { [*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -1- { 2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル } プロパン-1-オール (1.31 g) を1, 2-ジメトキシエタン (40 ml) に溶かし、室温で60%水素化ナトリウムの流動パラフィン懸濁物 (0.15 g) を加え、そのまま0.5時間攪拌した。混合物にヨウ化メチル (0.57 ml) を室温に加え、
25 室温で一晩、60℃で8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (ヘキサンか

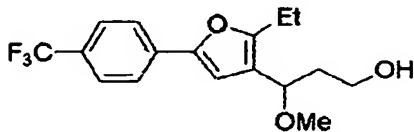
215

らヘキサン：酢酸エチル＝15：1）、目的物（0.87 g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.29 (3H, t), 1.74-1.83 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.72 (2H, dq), 3.21 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.33 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

参考例 159

3- {2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-3-メトキシ-1-プロパノール

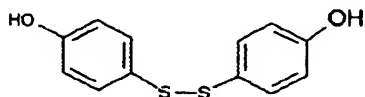


tert-ブチル (3- {2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-3-メトキシプロポキシ) ジメチルシラン (0.86 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) にテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロリド (1Mテトラヒドロフラン溶液、3 ml) を滴下し、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して油状物を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1から1：1）で精製し、目的物（0.54 g）を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.29 (3H, t), 1.79-1.91 (1H, m), 2.07-2.22 (1H, m), 2.46 (1H, br), 2.73 (2H, q), 3.24 (3H, s), 3.79-3.81 (2H, m), 4.39 (1H, dd), 6.70 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.72 (2H, d).

参考例 160

ジ (4-ヒドロキシフェニル) ジスルフィド



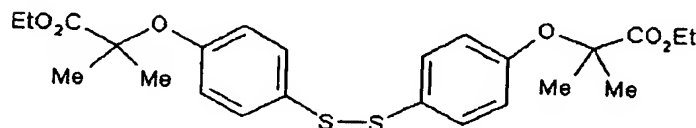
216

4-ヒドロキシチオフェノール (5 g) をアセトン (50 ml) に溶かし、硝酸銅 (I I) 三水和物 (1.9 g) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液の溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) で精製し、目的物 (3.7 g) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.98 (2H, s), 6.75 (4H, d), 7.35 (4H, d).

参考例 161

ジ (4- (1- (エトキシカルボニル) -1-メチルエトキシ) フェニル) ジスルフィド

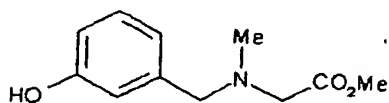


ジ (4-ヒドロキシフェニル) ジスルフィド (3.7 g)、2-ブロモイソ酪酸エチル (6.5 ml)、炭酸カリウム (12.2 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 中50℃、一晩加熱した。2-ブロモイソ酪酸エチル (3 ml) を追加し、さらに一晩加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) で精製し、目的物 (4.4 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (6H, t), 1.59 (12H, s), 4.22 (4H, q), 6.75 (4H, d), 7.33 (4H, d).

参考例 162

N- (3-ヒドロキシベンジル) -N-メチルグリシンメチルエステル



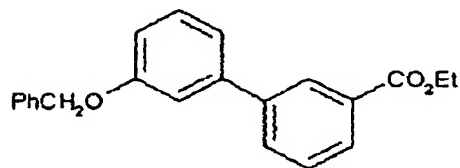
3-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.5 g)、N-メチルサルコシンメチルエ

ステル塩酸塩 (2.9 g)、トリエチルアミン (3.5 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (8.7 g) を 1,2-ジクロロエタン (100 ml) 中、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、
5 溶媒を留去し、目的物 (4.3 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.72-6.77 (1H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.14-7.22 (1H, m).

参考例 163

10 3'-(ベンジルオキシ)-1,1'-ビフェニル-3-カルボン酸エチル

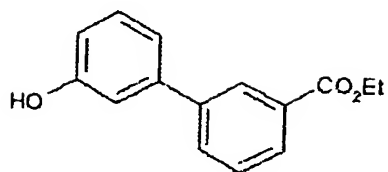


3-ブロモ安息香酸エチル (0.5 g)、3-ベンジルオキシフェニルほう酸 (0.5 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) をトルエン (50 ml) に加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。テトラキス
15 トリフェニルホスフィンパラジウム (80 mg) を加え、4 時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (0.65 g) を油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t), 4.40 (2H, q), 5.13 (2H, s), 6.97-7.01 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.33-7.51 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.00-8.03 (1H, m), 8.25-8.26 (1H, m).

参考例 164

3'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-3-カルボン酸エチル

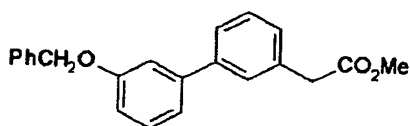


3' - (ベンジルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - カルボン酸エチル (0.65 g) をエタノール (50 ml) に溶かし、10%パラジウム-炭素 (50%含水、0.1 g) を用いて一晩接触還元した。触媒をろ去し、ろ液の溶媒を留去し、目的物 (0.4 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t), 4.41 (2H, q), 5.00 (1H, br), 6.85 (1H, dd), 7.09-7.11 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m), 8.25-8.26 (1H, m).

10 参考例 165

[3' - (ベンジルオキシ) - 1, 1' - ビフェニル - 3 - イル] 酢酸メチル

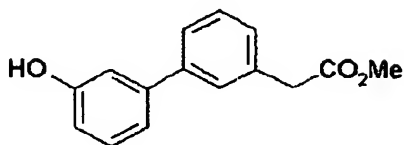


m-ヒドロキシフェニル酢酸メチル (1.7 g)、トリエチルアミン (2.9 ml) をジクロロメタン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.8 ml) を滴下した。15分間攪拌し、反応液を水洗後、乾燥、溶媒を留去した。残渣の半量をトルエン (50 ml) に溶かし、3-ベンジルオキシフェニルほう酸 (0.5 g)、1M炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (100 mg) を加え、一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (0.69 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.67-3.71 (5H, m), 5.12 (2H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.16-7.49 (12H, m).

参考例 166

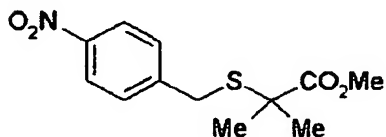
(3'-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニル-3-イル) 酢酸メチル



- 5 3'-(ベンジルオキシ)-1,1'-ビフェニル-3-イル] 酢酸メチル (0.69 g) をエタノール (50 ml)、酢酸エチル (10 ml) に溶かし、10%パラジウム-炭素 (50%含水、0.8 g) を用いて6時間接触還元した。触媒をろ去し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (0.27 g) を油状物として得た。
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.69-3.71 (5H, m), 4.81 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.25-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.45-7.48 (2H, m).

参考例 167

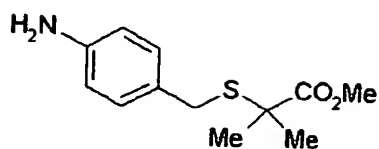
2-メチル-2-[(4-ニトロベンジル) チオ] プロピオン酸メチル



- 15 4-ニトロベンジルブロミド (1.8 g)、2-メルカプトイソ酪酸メチル (1.16 g)、炭酸カリウム (2.4 g) をDMF (10 ml) 中、室温で1時間攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、目的物 (2.2 g) を油状物として得た。
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.54 (6H, s), 3.63 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.48 (2H, d), 8.15 (2H, d).

参考例 168

- 25 2-[(4-アミノベンジル) チオ]-2-メチルプロピオン酸メチル

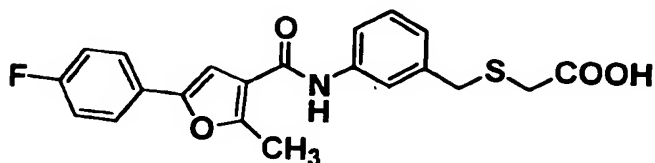


2-メチル-2-[(4-ニトロベンジル)チオ]プロピオン酸メチル (2.2 g)、還元鉄 (2.3 g) を酢酸 (50 ml) 中、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過、ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (1.4 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.53 (6H, s), 3.63 (2H, br), 3.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 6.60 (2H, d), 7.07 (2H, d).

実施例 1

[(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]アミノ}ベンジル)チオ]酢酸



5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-メチル-3-フランカルボキサミド (0.26 g)、トリエチルアミン (0.33 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でメタンサルホン酸クロリド ($68 \mu\text{l}$) を滴下し、そのまま 0.5 時間攪拌した。得られた混合物にチオグリコール酸エチル (0.10 ml) を、室温にて加え、そのまま一晩攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 から 3:1)、固体を得た。得られた固体をメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチル

で2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をヘキサンより結晶化して、目的物（0.11g）を粉末として得た。

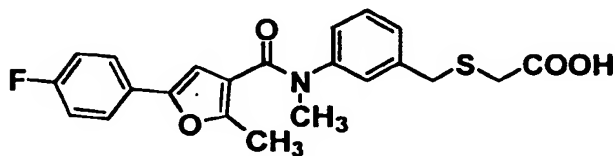
融点198-199°C; ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 2.70 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.06-7.14 (4H, m), 7.29 (1H, t), 7.61-7.70 (4H, m), 8.88 (1H, s).

実施例1 (1) ~ 実施例1 (5)

参考例17 (1) ~ 参考例17 (5) で得た化合物より、実施例1に示す方法と同様にして、以下に示す化合物を得た。

実施例1 (1)

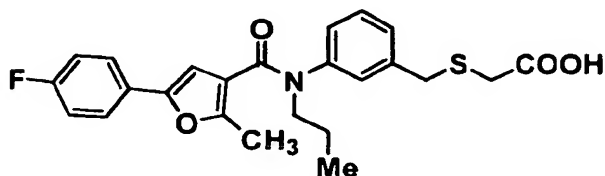
[(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル] (メチル) アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸



融点155-156°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 2.81 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.97 (2H, t), 7.12-7.15 (2H, m), 7.22-7.39 (4H, m).

実施例1 (2)

[(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル] (プロピル) アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸



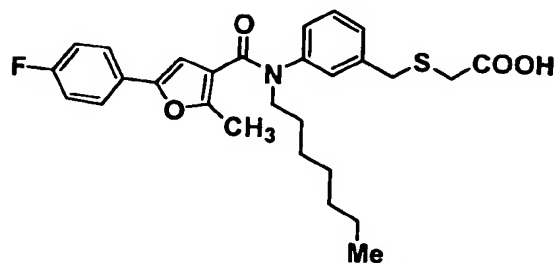
融点140-141°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.94 (3H, t), 1.55-1.74 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.83 (2H, t), 5.63 (1H, s), 6.96 (2H, t),

222

7.10-7.25 (2H, m), 7.23-7.39 (4H, m).

実施例 1 (3)

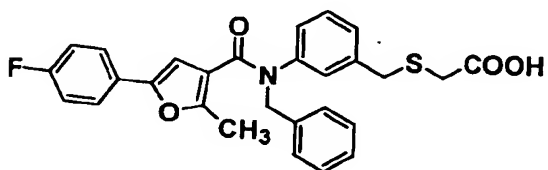
[(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル] (ヘプチル) アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸



融点94-96°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.86 (3H, t), 1.25-1.34 (10H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.84 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.96 (2H, t), 7.08-7.13 (2H, m), 7.23-7.36 (4H, m).

実施例 1 (4)

[(3-{ベンジル [5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル] アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸

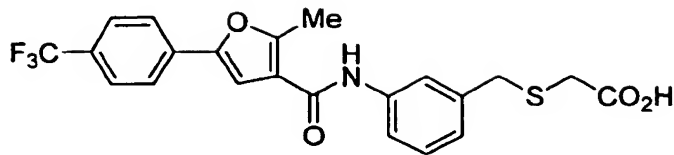


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.53 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.69 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.63 (1H, s), 6.91-7.03 (4H, m), 7.17-7.31 (9H, m).

実施例 1 (5)

{[3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フロイル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸

223

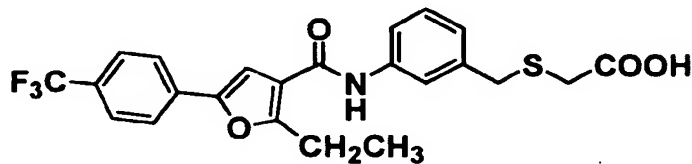


融点188-189°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.72 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.08-7.18 (2H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.59-7.70 (3H, m), 7.77 (2H, d), 8.42 (1H, s).

5

実施例 2

{ [3- ({ 2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイル } アミノ) ベンジル] チオ } 酢酸



10 [(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩 (0.41 g) を水に溶かし、炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチルを油状物として得た。

2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フランカルボン酸 (0.45 g) とN, N-ジメチルホルムアミド (1滴) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、塩化オキザリル (0.28 ml) を室温で滴下し、0.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、酸クロリドの粗生成物を固体として得た。上で得た [(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム (0.27 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) 中で攪拌し、上で得た酸クロリドをテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解したものを室温で滴下し、そのまま一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。得られた油状物をメタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応

20

液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物(0.62g)を結晶として得た。

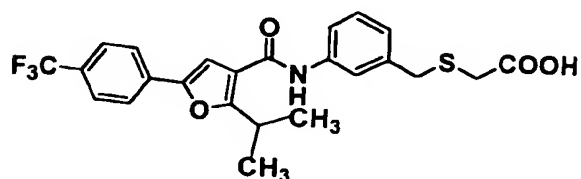
融点199-200°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 1.36 (3H, t), 3.10 (2H, s), 3.16 (2H, q), 3.85 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.15 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.77 (2H, d), 8.33 (1H, s).

実施例2 (1) ~ 実施例2 (5)

[(3-アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩を、対応するカルボン酸(参考例で合成あるいは市販)と、実施例2に示す方法により縮合、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

実施例2 (1)

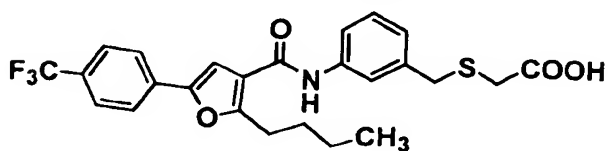
{ [3- ({2-イソプロピル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸



融点173-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 1.38 (6H, d), 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.89-3.98 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.58 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (2H, d), 8.26 (1H, s).

実施例2 (2)

{ [3- ({2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロイル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸



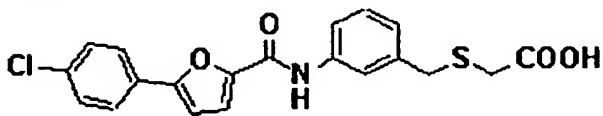
225

融点195-196°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ 0.96 (3H, t), 1.38-1.50 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.14 (2H, t), 3.85 (2H, s), 7.09-7.17 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.56 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (2H, d), 8.31 (1H, s).

5

実施例 2 (3)

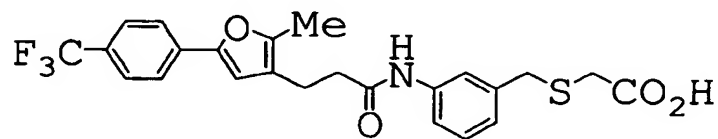
[(3- { [5- (4-クロロフェニル) -2-フロイル] アミノ} ベンジル) チオ] 酢酸



10 融点173-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ 3.11 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.79 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.29-7.34 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.61 (1H, t), 7.73-7.78 (3H, m), 8.65 (1H, s).

実施例 2 (4)

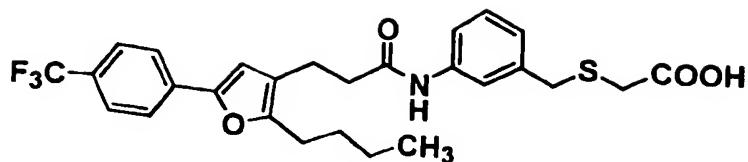
15 ({3- [(3- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロピオニル) アミノ] ベンジル} チオ) 酢酸



20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.33 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.80 (2H, t), 3.07 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.46 (1H, s), 7.56 (3H, m), 7.67 (2H, d), 8.57 (1H, br s).

実施例 2 (5)

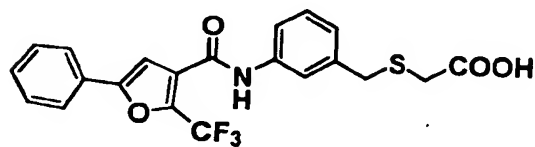
({3- [(3- {2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロピオニル) アミノ] ベンジル} チオ) 酢酸



融点137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t), 1.32-1.42 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.59 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.81 (2H, t), 3.07 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.04 (2H, d), 7.24 (1H, t), 7.44 (1H, s); 7.56 (3H, d), 7.66 (2H, d), 8.39 (1H, s).

実施例3

[(3-{[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フロイル]アミノ}ベンジル)チオ]酢酸



10

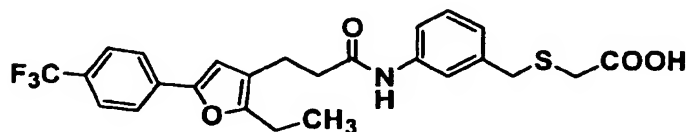
[(3-アミノベンジル)チオ]酢酸エチル・塩酸塩 (0.21 g)、5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フランカルボン酸 (0.21 g) およびトリエチルアミン (0.28 ml) をテトラヒドロフラン (10 ml) とN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 中で攪拌しながら、シアノりん酸ジエチル (0.14 ml) を室温で滴下し、そのまま一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 から 1 : 1)、油状物を得た。得られた油状物をメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物 (60 mg) を粉末として得た。

20

融点178-182°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.39-7.51 (3H, m), 7.67-7.77 (4H, m), 9.50 (1H, s).

5 実施例 4

({ 3 - [(3 - { 2 - エチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } プロパノイル) アミノ] ベンジル } チオ) 酢酸



10 [(3 - アミノベンジル) チオ] 酢酸エチル・塩酸塩 (0. 2 0 g) 、 3 - { 2 - エチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } プロピオン酸 (0. 2 4 g) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0. 1 4 g) およびトリエチルアミン (0. 1 6 m l) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 中で撹拌しながら、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0. 1 8 g) を室温で加え、そのまま一晩撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をメタノール (3 m l) とテトラヒドロフラン (3 m l) に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルより結晶化して、目的物 (0. 1 2 g) を粉末として得た。

20

融点139-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 1.26 (3H, t), 2.58 (2H, t), 2.70 (2H, q), 2.82 (2H, t), 3.07 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.90 (1H, s).

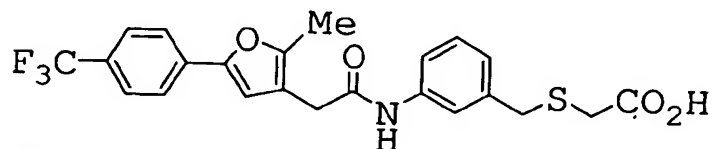
25

実施例 4 (1) 、 実施例 4 (2)

〔(3-アミノベンジル) チオ〕酢酸エチル・塩酸塩を、対応するカルボン酸（参考例で合成）と、実施例 4 に示す方法により縮合、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

5 実施例 4 (1)

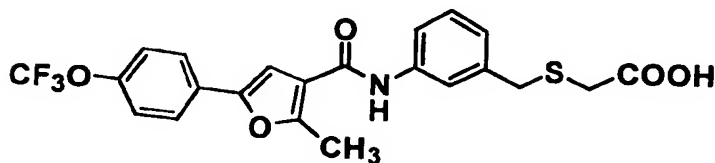
{ {3-〔({2-メチル-5-〔4-(トリフルオロメチル) フェニル〕-3-フリル} アセチル) アミノ〕ベンジル} チオ} 酢酸



10 融点173-174°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.07 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.45 (1H, s), 7.54-7.61 (3H, m), 7.71 (2H, d), 8.50 (1H, s).

実施例 4 (2)

15 { [3-〔({2-メチル-5-〔4-(トリフルオロメトキシ) フェニル〕-3-フロイル} アミノ) ベンジル] チオ} 酢酸

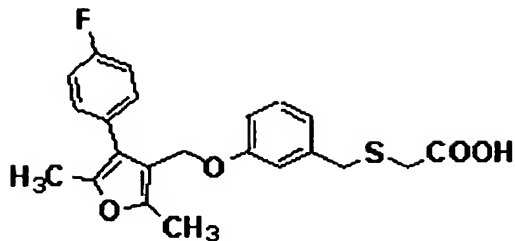


融点200-202°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 2.71 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.97-7.10 (1H, m), 7.19-7.31 (4H, m), 7.64-7.72 (4H, m), 8.94 (1H, s).

20

実施例 5

〔(3-〔[4-(4-フルオロフェニル)-2, 5-ジメチル-3-フリル] メトキシ〕ベンジル) チオ〕酢酸



[4-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3-フリル]メタノール (0.29 g)、[(3-ヒドロキシベンジル)チオ]酢酸エチル (0.32 g) およびトリブチルホスフィン (0.39 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチルの40%トルエン溶液 (0.68 g) を室温で加えた後、一晩撹拌した。反応液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン:酢酸エチル=20:1 から6:1)、油状物を得た。得られた油状物をメタノール (3 ml) とテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 から酢酸エチル)、目的物 (66 mg) を油状物として得た。

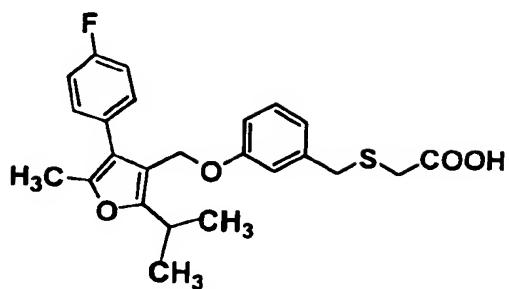
¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.79-6.95 (3H, m), 7.03 (2H, t), 7.23 (1H, t), 7.30 (2H, dd).

実施例5 (1) ~ 実施例5 (12)

対応するフランアルコール (参考例で合成) を、対応するフェノール (参考例で合成または既知化合物) と、実施例5に示す方法により縮合後、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

実施例5 (1)

[(3-{[4-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-5-メチル-3-フリル]メトキシ}ベンジル)チオ]酢酸

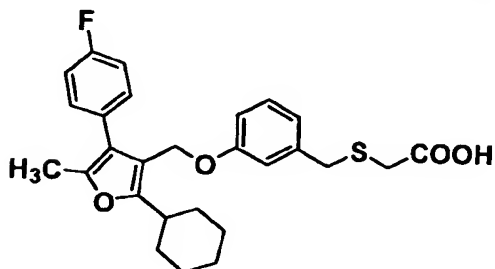


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (6H, d), 2.29 (3H, s), 3.04–3.18 (1H, m), 3.12 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.79–6.94 (3H, m), 7.03 (2H, t), 7.22 (1H, t), 7.31 (2H, dd).

5

実施例 5 (2)

[(3- { [2-シクロヘキシル-4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-フリル] メトキシ } ベンジル) チオ] 酢酸



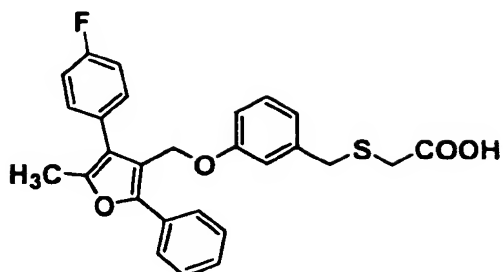
10

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20–1.45 (2H, m), 1.55–1.85 (8H, m), 2.28 (3H, s), 2.65–2.80 (1H, m), 3.13 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.80–6.95 (3H, m), 7.02 (2H, t), 7.23 (1H, t), 7.31 (2H, dd).

実施例 5 (3)

15

[(3- { [4-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-2-フェニル-3-フリル] メトキシ } ベンジル) チオ] 酢酸

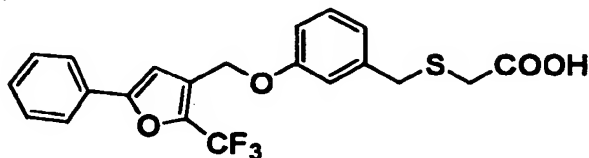


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.86-6.98 (3H, m), 7.06 (2H, t), 7.22-7.44 (6H, m), 7.66-7.70 (2H, m).

5

実施例 5 (4)

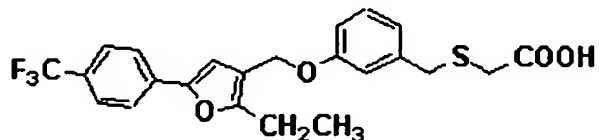
〔(3-〔〔5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フリル〕メトキシ〕ベンジル)チオ〕酢酸



10 融点84-85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.11 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.87-6.99 (3H, m), 7.27 (1H, t), 7.34-7.46 (3H, m), 7.67-7.73 (2H, m).

実施例 5 (5)

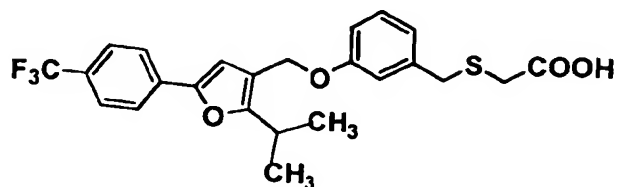
15 {〔3-(〔2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル〕メトキシ)ベンジル〕チオ}酢酸



20 融点93-94°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (3H, t), 2.77 (2H, q), 3.12 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.25 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 5 (6)

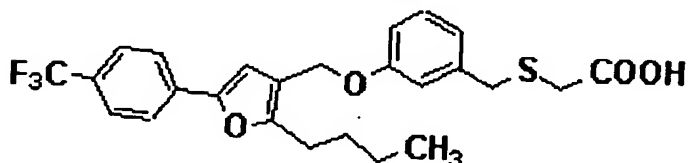
{ [3- ({2-イソプロピル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



- 5 融点84-85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (6H, d), 3.12 (2H, s), 3.12-3.21 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 6.93-6.97 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 5 (7)

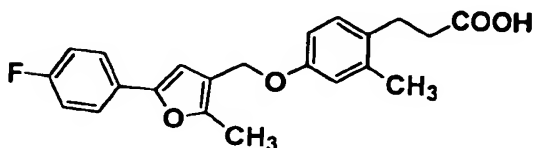
- 10 { [3- ({2-ブチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



- 15 融点77-78°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.34-1.46 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.73 (2H, t), 3.12 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.87-6.97 (3H, m), 7.26 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 5 (8)

3- (4- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} -2-メチルフェニル) プロピオン酸



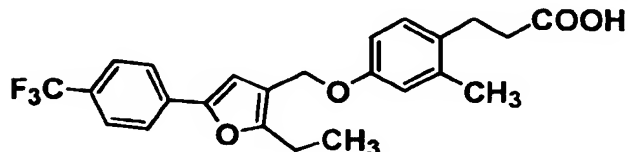
20

- 融点123-125°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.91 (2H, t), 4.82 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.74-6.80 (2H, m), 7.04 (2H, t),

7.07 (1H, d), 7.57 (2H, dd).

実施例 5 (9)

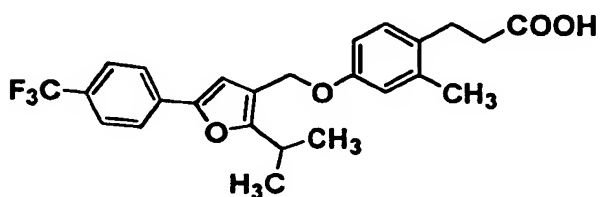
3-[4-({2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
メトキシ) -2-メチルフェニル] プロピオン酸



融点95-97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t),
2.76 (2H, q), 2.91 (2H, t), 4.84 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d),
7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 5 (10)

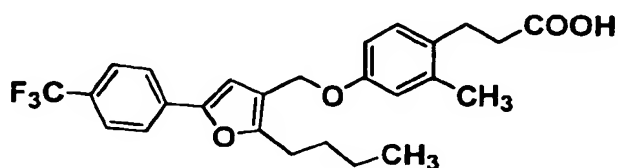
3-[4-({2-イソプロピル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
メトキシ) -2-メチルフェニル] プロピオン酸



融点108-109°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.33 (6H, d), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t),
2.91 (2H, t), 3.10-3.20 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.08 (1H,
d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 5 (11)

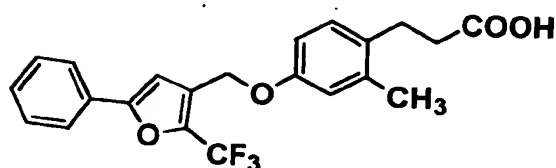
3-[4-({2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル}
メトキシ) -2-メチルフェニル] プロピオン酸



融点118-119°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.94 (3H, t), 1.36-1.45 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.91 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

5 実施例5 (12)

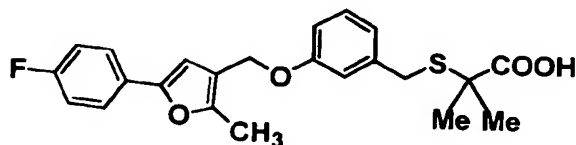
3-(2-メチル-4-{[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-3-フリル]メトキシ}フェニル)プロピオン酸



10 融点151-152°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.90 (2H, t), 5.05 (2H, s), 6.73-6.82 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.31-7.44 (3H, m), 7.68-7.71 (2H, m).

実施例6

15 2-[(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}ベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



20 [5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メタノール (1.05 g)、2-[(3-ヒドロキシベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸エチル (1.29 g) およびトリブチルホスフィン (2.05 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (2.56 g) を室温で加えた後、一晚攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルを加え、沈殿を濾別し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。濾液の溶媒を減圧留去して、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 9 : 1)、油状物を得た。得られた

油状物をメタノール（30 ml）とテトラヒドロフラン（30 ml）に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化して、目的物（1.49 g）を結晶として得た。

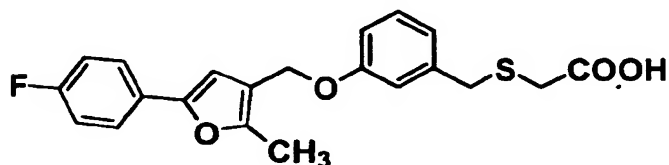
融点134-135°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.56 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.84 (1H, dd), 6.91-6.96 (2H, m), 7.04 (2H, t), 7.21 (1H, t), 7.58 (2H, dd).

実施例6 (1) ~ 実施例6 (126)

対応するフランアルコール（参考例で合成）を、対応するフェノールまたはメルカプタン（参考例で合成または既知化合物）と、実施例6に示す方法により縮合後、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

実施例6 (1)

[(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

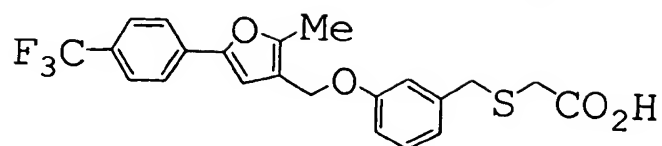


融点120-122°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.84 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.05 (2H, t), 7.26 (1H, t), 7.59 (2H, dd).

実施例6 (2)

{ [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] 酢酸

236

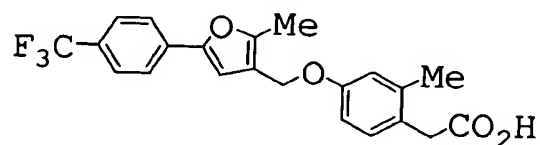


アモルファス; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

5

実施例 6 (3)

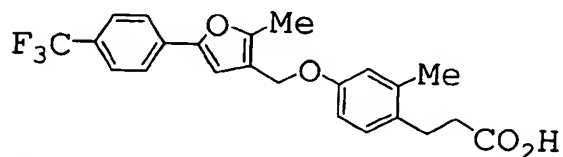
[2-メチル-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)フェニル]酢酸



10 融点147-149°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.76-6.82 (3H, m), 7.12 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (4)

15 3-[2-メチル-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)フェニル]プロピオン酸



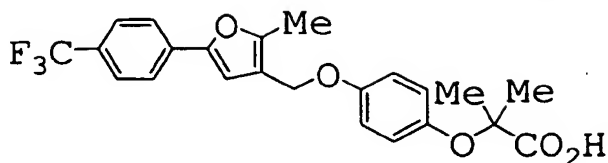
融点140-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.61 (2H, t), 2.90 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.73-6.79 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

20

実施例 6 (5)

2-メチル-2-[4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)フェノキシ]プロピオン酸

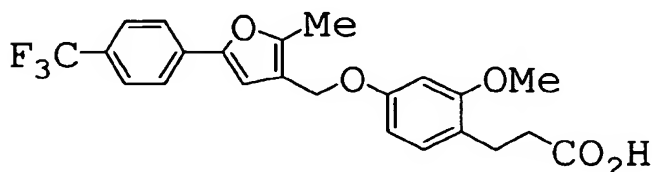
237



融点134-135°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.86-6.95 (4H, m), 7.59 (2H, d) 7.70 (2H, d).

実施例 6 (6)

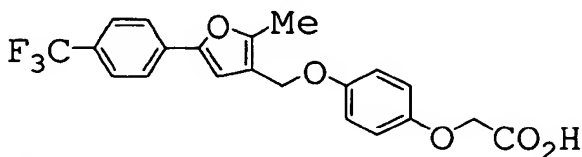
3-[2-メトキシ-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸



融点159-160°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.88 (2H, t), 3.78 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.46-6.49 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (7)

[4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} メトキシ) フェノキシ] 酢酸

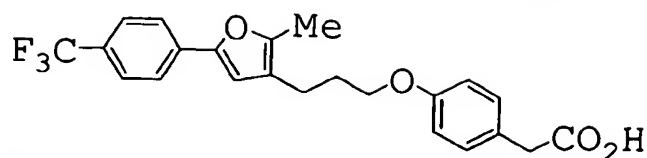


融点168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.77 (1H, s) 6.88 (4H, s), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (8)

[4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} プロポキシ) フェニル] 酢酸

238

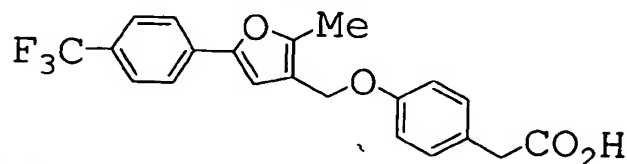


融点113-114℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.98-2.05 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.59 (2H, s), 3.94 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.57 (2H, t), 7.67 (2H, d).

5

实施例 6 (9)

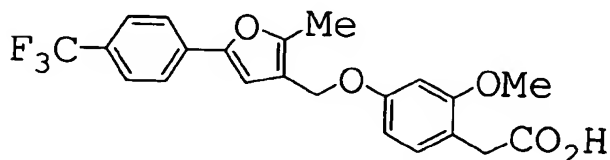
[4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メ
トキシ) フェニル] 酢酸



10 融点147-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.92 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

实施例 6 (10)

15 [2-メトキシ-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -
3-フリル} メトキシ) フェニル] 酢酸



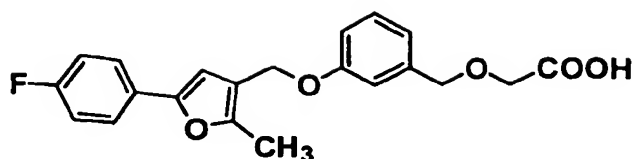
融点168-169°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.41 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.53-6.55 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

20

实施例 6 (1 1)

〔(3-{〔5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル〕メトキシ}ベン
ジル)オキシ〕酢酸

239

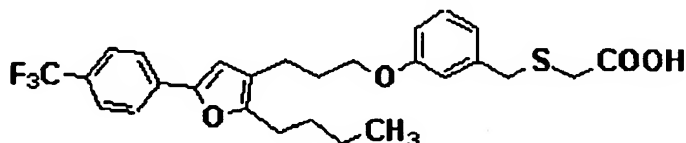


融点109-110°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.92-6.98 (3H, m), 7.04 (2H, t), 7.30 (1H, t), 7.58 (2H, dd).

5

実施例6 (12)

{ [3-(3-{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)ベンジル]チオ}酢酸



10 融点106-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.27-1.39 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.98-2.07 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.61 (2H, t), 3.11 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.60 (1H, s), 6.79-6.82 (1H, m), 6.89-6.91 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

15

実施例6 (13)

[4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エトキシ)フェニル]酢酸



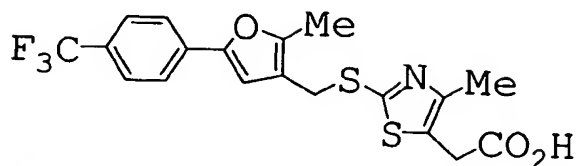
20 融点115-116°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.58 (2H, s), 4.08 (2H, t), 6.66 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例6 (14)

{4-メチル-2-[({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-

240

3-フリル} メチル) チオ] -1, 3-チアゾール-5-イル} 酢酸

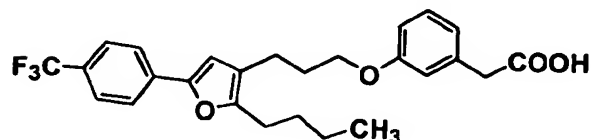


融点175-176°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

5

実施例6 (15)

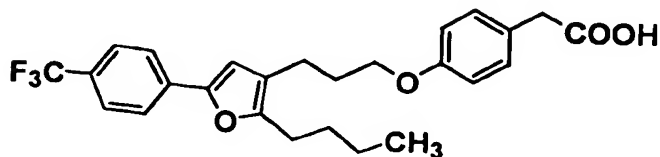
[3-(3-{2-butyl-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸



10 融点80-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.26-1.39 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.60 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.95 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.79-6.87 (3H, m), 7.23 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

15 実施例6 (16)

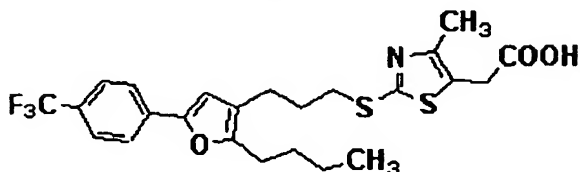
[4-(3-{2-butyl-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸



20 融点96-97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (3H, t), 1.27-1.39 (2H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.60 (2H, t), 3.59 (2H, s), 3.94 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (17)

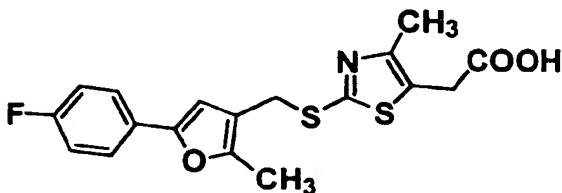
{2-[(3-{2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} プロピル) チオ]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル} 酢酸



5 融点93-94°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 (3H, t), 1.31-1.43 (2H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.62 (2H, t), 3.14 (2H, t), 3.73 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (18)

10 [2-({ [5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル] メチル} チオ)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] 酢酸

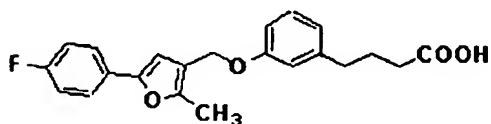


融点202-205°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.03 (2H, t), 7.55 (2H, dd).

15

実施例 6 (19)

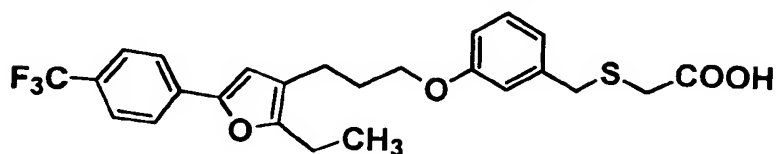
4-(3-{ [5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル] メトキシ} フェニル) ブタン酸



20 融点98-99°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.89-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.66 (2H, t), 4.84 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.79-6.84 (3H, m), 7.05 (2H, t), 7.22 (1H, t), 7.59 (2H, dd).

実施例 6 (20)

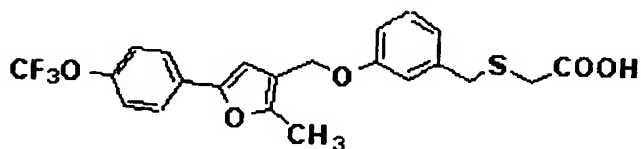
{ [3- (3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



融点106-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.98-2.07 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.11 (2H, s), 3.81 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 6 (21)

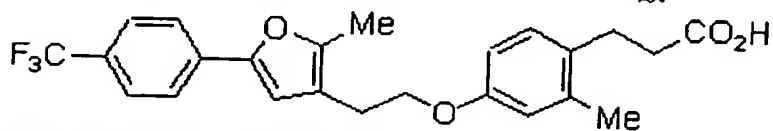
{ [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



融点84-85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.86-6.97 (3H, m), 7.19 (2H, d), 7.25 (1H, t), 7.62 (2H, d).

実施例 6 (22)

3- [2-メチル-4- (2- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} エトキシ) フェニル] プロピオン酸

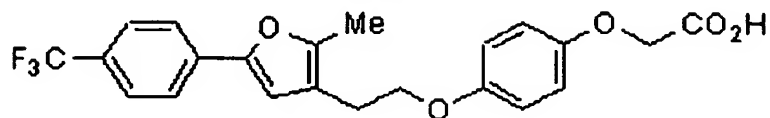


融点118-120°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.81-2.90 (4H, m), 4.06 (2H, t), 6.61-6.71 (3H, m), 7.04 (1H, d), 7.57 (2H,

d), 7.67 (2H, d).

実施例 6 (23)

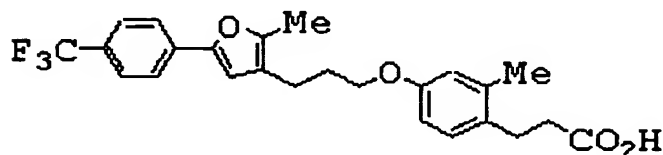
5 [4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エトキシ)フェノキシ]酢酸



融点132-133°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 2.83 (2H, d), 4.05 (2H, d), 4.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.81-6.85 (4H, m), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

10 実施例 6 (24)

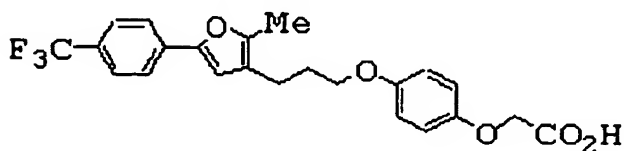
3-[2-メチル-4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]プロピオン酸



15 融点125-126°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.95-2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, m), 2.53-2.63 (4H, m), 2.88 (2H, t), 3.92 (2H, d), 6.59 (1H, s), 6.48-6.71 (2H, m), 7.02 (1H, d), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (25)

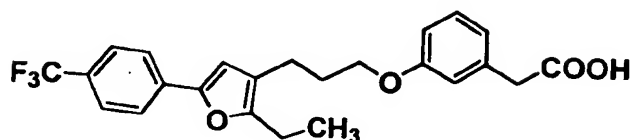
20 [4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェノキシ]酢酸



融点134-135°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.98-2.04 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.56 (2H, t), 3.90 (2H, t), 4.62 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (26)

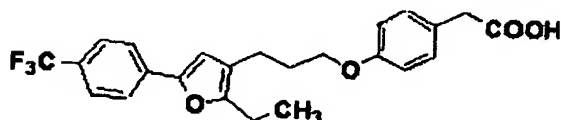
[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸



融点113-114°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.97-2.06 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.61 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.79-6.86 (3H, m), 7.23 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (27)

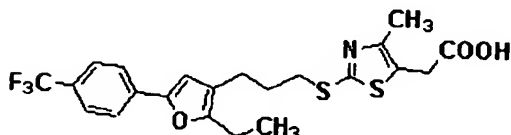
[4-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸



融点121-122°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.97-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.59 (2H, s), 3.95 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (28)

{2-[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロピル)チオ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸

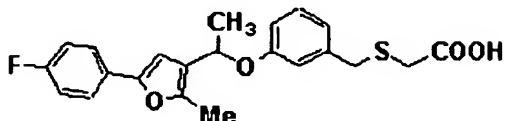


融点99-100°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.94-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.66 (2H, q), 3.14 (2H, t), 3.73 (2H, s), 6.57 (1H, s),

7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 6 (29)

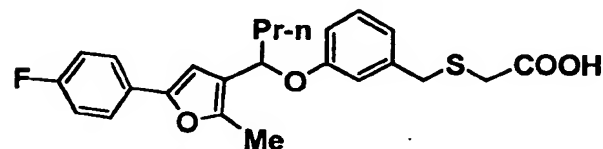
[(3-{1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]エトキシ}ベンジル)チオ]酢酸



アモルファス粉末; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.62 (3H, d), 2.34 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.26 (1H, q), 6.55 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.02 (2H, t), 7.19 (1H, t), 7.55 (2H, dd).

実施例 6 (30)

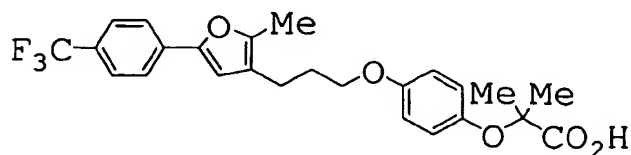
[(3-{1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]ブトキシ}ベンジル)チオ]酢酸



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.96 (3H, t), 1.33-1.58 (2H, m), 1.70-1.87 (1H, m), 1.94-2.09 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.77 (2H, s), 5.04 (1H, t), 6.51 (1H, s), 6.75-6.88 (3H, m), 7.02 (2H, t), 7.17 (1H, t), 7.54 (2H, dd).

実施例 6 (31)

2-メチル-2-[4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェノキシ]プロピオン酸

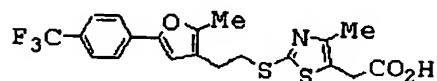


246

融点123-124°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54 (6H, s), 1.97-2.04 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.92 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.76-6.94 (4H, m), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

5 実施例6 (32)

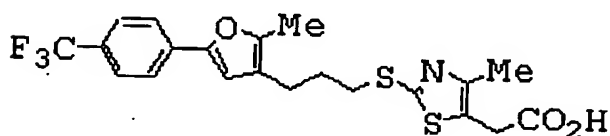
{4-メチル-2-[(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)チオ]-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸



10 融点130-132°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31, 2.32 (6H, each s), 2.81 (2H, t), 3.31 (2H, t), 3.71 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.57 (2H, t), 7.66 (2H, d).

実施例6 (33)

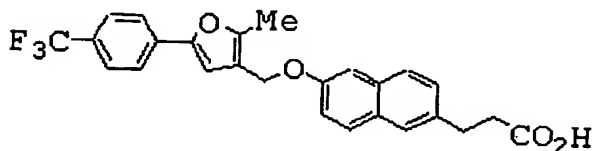
{4-メチル-2-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロピル)チオ]-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸



15 融点110-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.82-1.95 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.41-2.45 (2H, m), 3.07 (2H, t), 3.59 (2H, s), 6.53 (1H, s), 7.53 (2H, d), 7.62 (2H, d).

20 実施例6 (34)

3-[6-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸



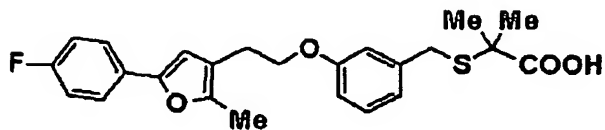
融点191-192°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 2.76 (2H, t), 3.09 (2H, t),

247

4.97 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31 (1H, dd) 7.57-7.60 (3H, m), 7.66-7.72 (4H, m).

実施例 6 (35)

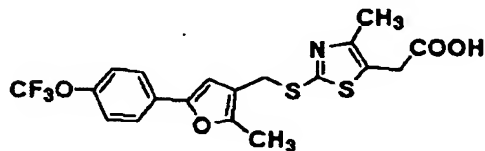
2 - [(3 - { 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] エトキシ } ベンジル) チオ] - 2 - メチルプロピオン酸



融点78-81°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.55 (6H, s), 3.31 (3H, s), 2.82 (2H, t), 3.86 (2H, s), 4.07 (2H, t), 6.46 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.02 (2H, t), 7.18 (1H, t), 7.55 (2H, dd).

実施例 6 (36)

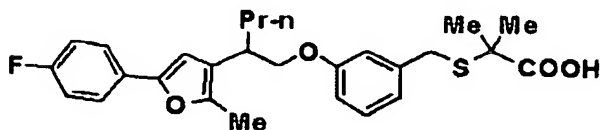
{ 4 - メチル - 2 - [({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - フリル } メチル) チオ] - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル } 酢酸



融点163-165°C; ¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.18 (2H, d), 7.59 (2H, d).

実施例 6 (37)

2 - { [3 - ({ 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] ペンチル } オキシ) ベンジル] チオ } - 2 - メチルプロピオン酸



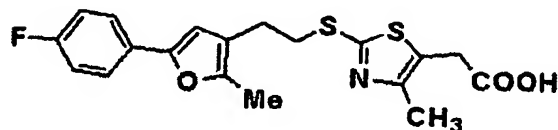
油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.90 (3H, t), 1.19-1.62 (3H, m), 1.56 (6H, s),

248

1. 71-1. 88 (1H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 89-3. 00 (1H, m), 3. 85 (2H, s), 3. 95 (2H, d), 6. 45 (1H, s), 6. 73-6. 77 (1H, m), 6. 86 (1H, s), 6. 89 (1H, d), 7. 03 (2H, t), 7. 18 (1H, t), 7. 57 (2H, dd).

5 実施例 6 (38)

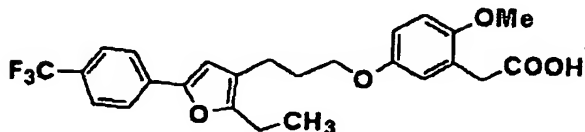
[2 - ({ 2 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] エチル } チオ) - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] 酢酸



10 融点124-126°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2. 29 (3H, s), 2. 32 (3H, s), 2. 80 (2H, t), 3. 31 (2H, t), 3. 72 (2H, s), 6. 42 (1H, s), 7. 03 (2H, t), 7. 55 (2H, dd).

15 実施例 6 (39)

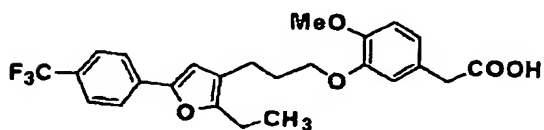
[5 - (3 - { 2 - エチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } プロポキシ) - 2 - メトキシフェニル] 酢酸



15 融点138-139°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1. 22 (3H, t), 1. 95-2. 05 (2H, m), 2. 56 (2H, t), 2. 64 (2H, q), 3. 64 (2H, s), 3. 79 (3H, s), 3. 91 (2H, t), 6. 59 (1H, s), 6. 78 (3H, s), 7. 57 (2H, d), 7. 67 (2H, d).

20 実施例 6 (40)

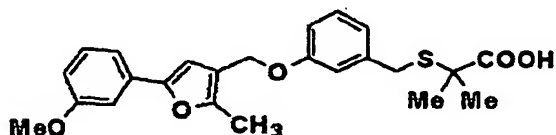
[3 - (3 - { 2 - エチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] 酢酸



融点137-138°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 2.03-2.12 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.55 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.01 (2H, t), 6.60 (1H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

5 実施例6 (4 1)

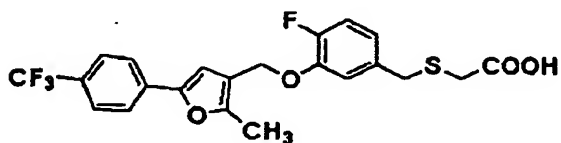
2-[(3-{[5-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}ベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



10 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.77 (1H, ddd), 6.82-6.85 (1H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.15-7.28 (4H, m).

実施例6 (4 2)

15 { [4-フルオロ-3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)ベンジル]チオ}酢酸

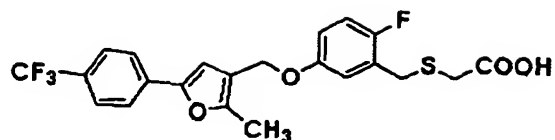


融点110-111°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 6.99-7.08 (2H, m), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例6 (4 3)

{ [2-フルオロ-5-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)ベンジル]チオ}酢酸

250

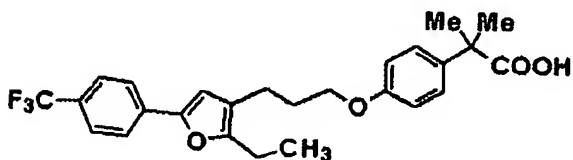


融点105-106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.92-7.05 (2H, m), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

5

実施例6 (44)

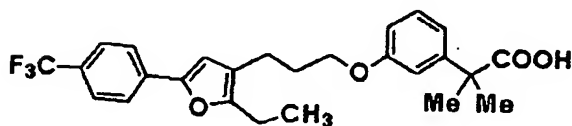
2-[4-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]-2-メチルプロピオン酸



10 融点102-103°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.58 (6H, s), 1.97-2.06 (1H, m), 2.57 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.95 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (45)

15 2-[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]-2-メチルプロピオン酸

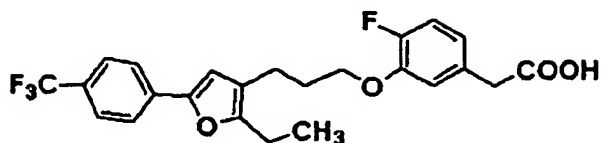


20 融点94-95°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.58 (6H, s), 1.98-2.07 (1H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.77 (1H, ddd), 6.94-6.98 (2H, m), 7.24 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (46)

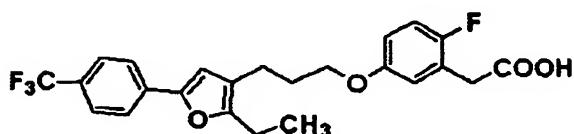
[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]-2-メチルプロピオン酸

—フリル} プロポキシ) —4—フルオロフェニル] 酢酸



实施例 6 (47)

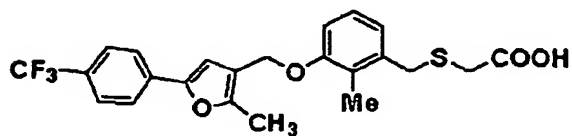
[5-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)-2-フルオロフェニル]酢酸



融点128-129℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.22 (3H, t), 1.96-2.05 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.63 (2H, q), 3.67 (2H, d), 3.91 (2H, t), 6.58 (1H, s), 6.73-6.78 (2H, m), 6.97 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

15 实施例6 (48)

{ [2-メチル-3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸

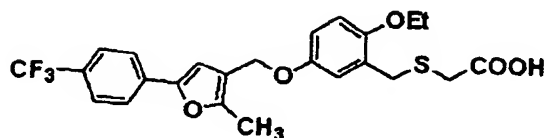


20 融点151-152℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.16 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.88 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.71 (2H, d).

实施例 6 (49)

252

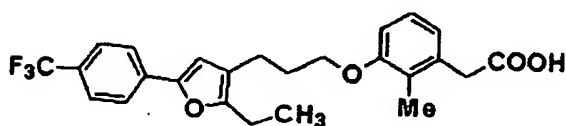
{ [2-エトキシ-5-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



融点85-87°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t), 2.39 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.84 (2H, s), 4.02 (2H, q), 4.82 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.82 (1H, d), 6.91 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例6 (50)

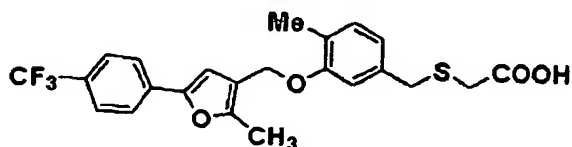
[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} プロポキシ) -2-メチルフェニル] 酢酸



融点109-110°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 2.00-2.09 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.60 (2H, t), 2.63 (2H, q), 3.69 (2H, s), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.75 (1H, d), 6.81 (1H, d), 7.10 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (51)

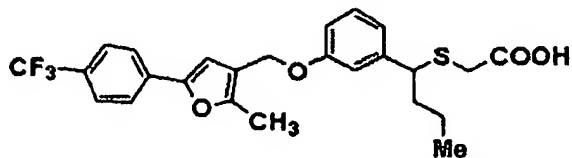
{ [4-メチル-3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



融点120-121°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.21 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.83 (1H, dd), 6.91 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (5 2)

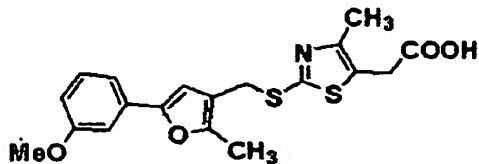
{ 1 - [3 - ({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } メトキシ) フェニル] プチル } チオ } 酢酸



5 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88 (3H, t), 1.21-1.42 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.93 (1H, d), 3.04 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.87 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.85-6.95 (3H, m), 7.24 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (5 3)

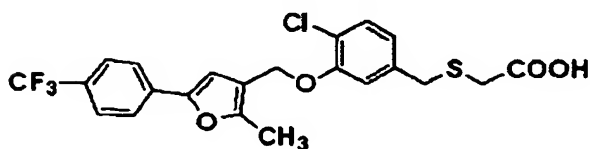
10 [2 - ({ [5 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 3 - フリル] メチル } チオ) - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] 酢酸



融点 $174-176^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.75-6.79 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.26 (1H, t).

実施例 6 (5 4)

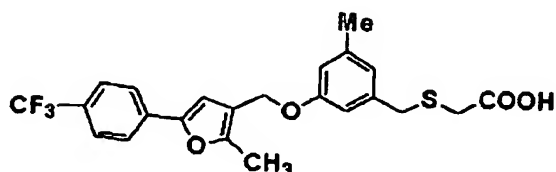
{ [4 - クロロ - 3 - ({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } メトキシ) ベンジル] チオ } 酢酸



20 融点 $99-101^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, dd), 7.03 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例6 (55)

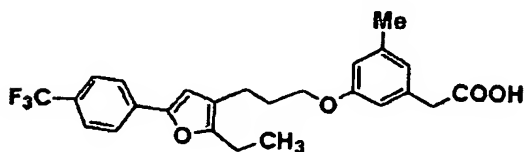
{ [3-メチル-5- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



融点123-124°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.13 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.76 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例6 (56)

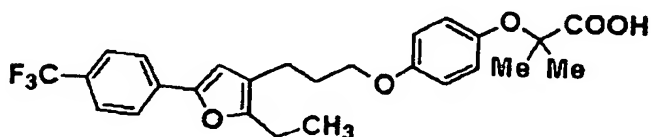
[3- (3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) -5-メチルフェニル] 酢酸



融点100-101°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.96-2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.56 (2H, s), 3.94 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.63 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (57)

2- [4- (3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) フェノキシ] -2-メチルプロピオン酸



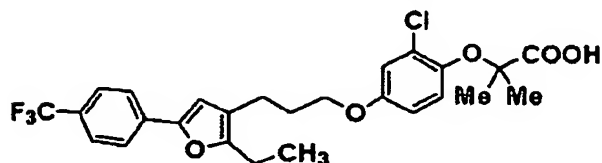
融点70-71°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.53 (6H, s), 1.95-2.09 (2H,

255

m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.93 (2H, t), 6.60 (1H, s), 6.81 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例 6 (58)

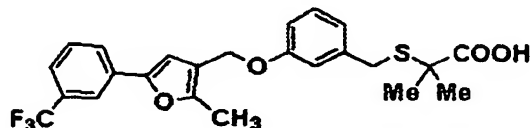
5 2-[2-クロロ-4-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.58 (6H, s), 1.97-2.06 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.63 (2H, q), 3.92 (2H, t), 6.58 (1H, s), 6.73 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 6 (59)

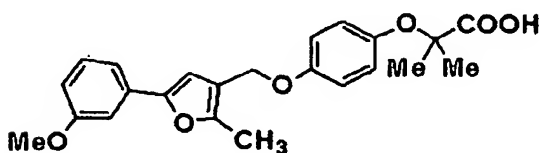
2-メチル-2-{[3-(2-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル]メトキシ)ベンジル]チオ}プロピオン酸



融点81-82°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.46 (2H, d), 7.75-7.79 (1H, m), 7.86 (1H, s).

実施例 6 (60)

2-(4-{[5-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}フェノキシ)-2-メチルプロピオン酸

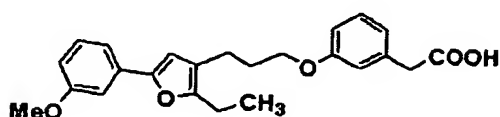


256

融点111-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.76-6.80 (1H, m), 6.88 (2H, d), 6.93 (2H, d), 7.15-7.29 (3H, m).

5 実施例6 (61)

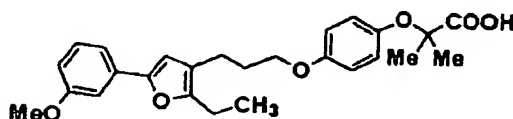
(3- {3- [2-エチル-5- (3-メトキシフェニル) -3-フリル] プロポキシ} フェニル) 酢酸



10 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, t), 1.96-2.05 (2H, m), 2.56 (2H, t), 2.62 (2H, q), 3.61 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.95 (2H, t), 6.47 (1H, s), 6.73-6.76 (1H, m), 6.79-6.86 (3H, m), 7.13-7.27 (4H, m).

実施例6 (62)

15 2- (4- {3- [2-エチル-5- (3-メトキシフェニル) -3-フリル] プロポキシ} フェノキシ) -2-メチルプロピオン酸

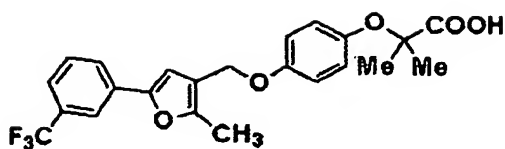


20 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (3H, t), 1.53 (6H, s), 1.96-2.05 (2H, m), 2.56 (2H, t), 2.61 (2H, q), 3.84 (3H, s), 3.92 (2H, t), 6.46 (1H, s), 6.72-6.77 (1H, m), 6.79 (2H, d), 6.90 (2H, d), 7.12-7.27 (3H, m).

実施例6 (63)

2-メチル-2- [4- ({2-メチル-5- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェノキシ] プロピオン酸

257

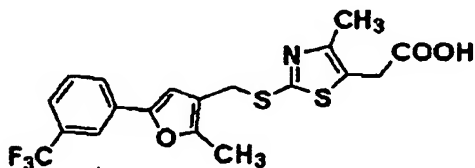


融点83-84°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (6H, s), 2.40 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.86-6.97 (4H, m), 7.47 (2H, d), 7.75-7.79 (1H, m), 7.86 (1H, s).

5

実施例6 (64)

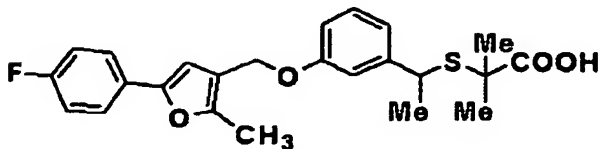
{4-メチル-2-[(2-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メチル)チオ]-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸



10 融点193-194°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6) δ 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.16 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.45-7.48 (2H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 7.83 (1H, s).

実施例6 (65)

15 2-{[1-(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}フェニル)エチル]チオ}-2-メチルプロピオン酸

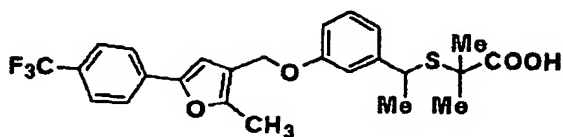


20 融点89-90°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.56 (3H, d), 2.38 (3H, s), 4.13 (1H, q), 4.85 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 6.97 (1H, t), 7.04 (2H, t), 7.20 (1H, t), 7.57 (2H, dd).

実施例6 (66)

258

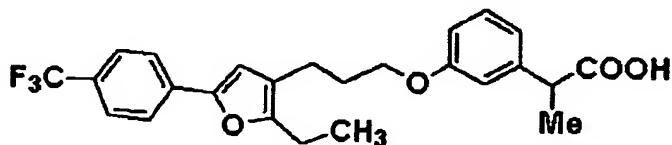
2-メチル-2-({ 1-[3-({ 2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェニル] エチル} チオ) プロピオン酸



5 融点75-77°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.56 (3H, d), 2.42 (3H, s), 4.14 (1H, q), 4.87 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.79-6.84 (1H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例6 (67)

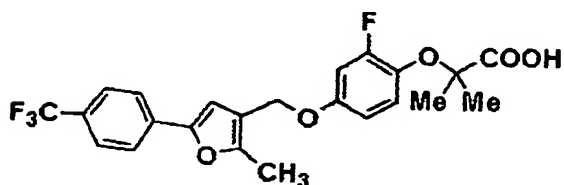
10 2-[3-(3- { 2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) フェニル] プロピオン酸



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.97-2.06 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.64 (2H, q), 3.71 (1H, q), 3.96 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.79 (1H, ddd), 6.86-6.91 (2H, m), 7.23 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (68)

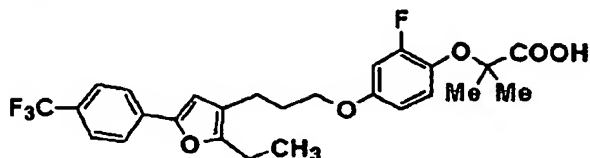
2-[2-フルオロ-4-({ 2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェノキシ] -2-メチルプロピオン酸



20 融点82-83°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (6H, d), 2.41 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.65-6.80 (2H, m), 6.77 (1H, s), 7.05 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例 6 (69)

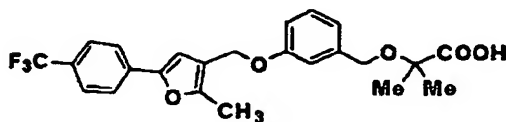
2-[4-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)-2-フルオロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 1.54 (6H, s), 1.95-2.09 (2H, m), 2.54-2.69 (4H, m), 3.92 (2H, t), 6.56-6.71 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例 6 (70)

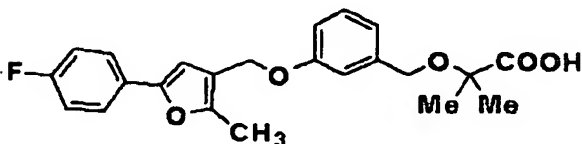
2-メチル-2-{[3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)ベンジル]オキシ}プロピオン酸



融点95-96°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (6H, s), 2.42 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.89-7.01 (3H, m), 7.30 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例 6 (71)

2-[(3-{[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}ベンジル)オキシ]-2-メチルプロピオン酸



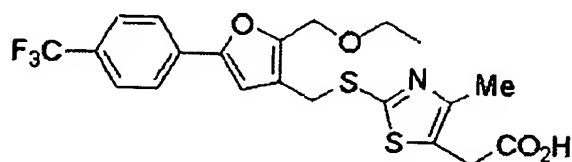
アモルファス粉末; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.52 (2H,

260

s), 4.87 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.90-7.09 (5H, m), 7.29 (1H, t), 7.59 (2H, dd).

実施例6 (72)

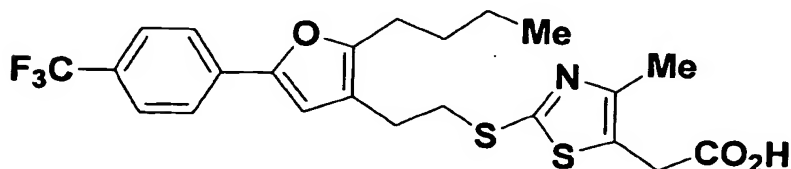
- 5 {2-[(2-(エトキシメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メチル)チオ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸



- 10 融点104-106°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, t), 2.34 (3H, s), 3.56 (2H, q), 3.73 (2H, s), 4.26 (2H, s), 4.51 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.72 (2H, d).

実施例6 (73)

- 15 {2-[(2-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メチル)チオ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸

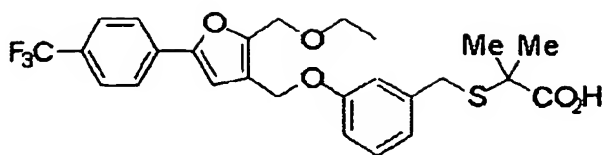


- 20 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (3H, t), 1.32-1.39 (2H, m), 1.59-1.66 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.80 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.67 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d).

実施例6 (74)

- 2-[[3-[(2-(エトキシメチル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)ベンジル]チオ]-2-メチルプロピオン酸

261

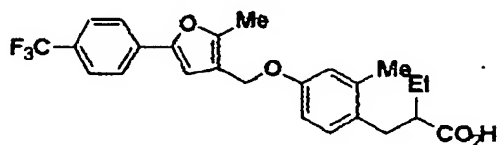


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, t), 1.55 (6H, s), 3.60 (2H, q), 3.88 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.83–6.87 (2H, m), 6.92–6.98 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.75 (2H, d).

5

実施例 6 (75)

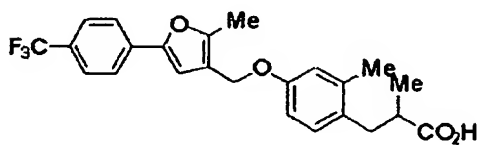
2-[2-メチル-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ) ベンジル] ブタン酸



10 融点118–119°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.97 (3H, t), 1.58–1.72 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.54–2.58 (1H, m), 2.72 (1H, dd), 2.92 (1H, dd), 4.82 (2H, s), 6.71–6.79 (3H, m), 7.06 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (76)

15 2-メチル-3-[2-メチル-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸



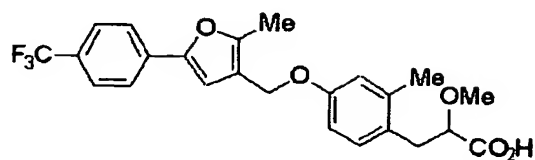
20 融点96–97°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (3H, d), 2.30 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.57–2.75 (2H, m), 3.04 (1H, dd), 4.82 (2H, s), 6.72–6.78 (3H, m), 7.04 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例 6 (77)

2-メトキシ-3-[2-メチル-4-({2-メチル-5-[4-(トリフル

262

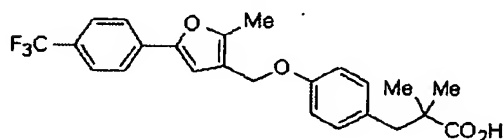
オロメチル) フェニル] - 3 - フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸



融点125-126°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.97 (1H, dd), 3.13 (1H, dd), 3.35 (3H, s), 3.95 (1H, dd), 4.83 (2H, s), 6.74-6.79 (3H, m), 7.12 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例 6 (78)

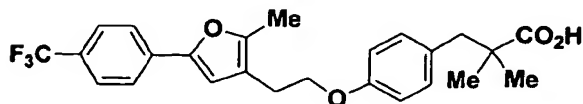
2, 2 - ジメチル - 3 - [4 - ({2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸



融点125-127°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s) 2.38 (3H, s), 2.48 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.88 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例 6 (79)

2, 2 - ジメチル - 3 - [4 - (2 - {2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} エトキシ) フェニル] プロピオン酸

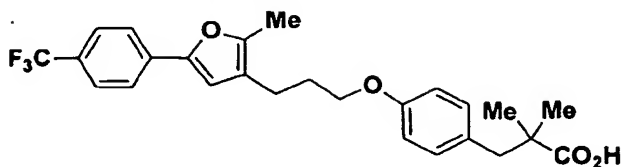


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.78-2.86 (4H, m), 4.06 (2H, t), 6.65 (1H, s), 6.81 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (80)

2, 2 - ジメチル - 3 - [4 - (3 - {2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロ

メチル) フェニル] - 3-フリル} プロポキシ) フェニル] プロピオン酸



实施例 6 (81)

COc1ccc(COC2=C(C)OC(c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C2)cc1CC(=O)O

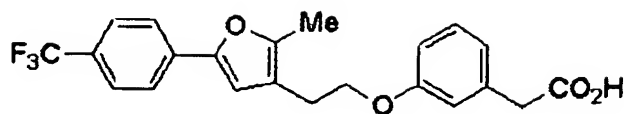
实施例 6 (82)

COc1ccc(cc1OCc2c(C)c(OC)c(Cc3ccc(F)(F)F)cc3)CC(=O)O

20

[3-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エトキシ)フェニル]酢酸

264

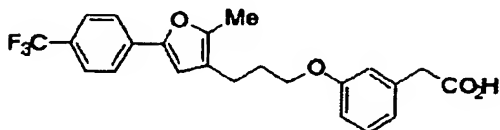


融点92-94°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 2.84 (2H, t), 3.61 (2H, s), 4.08 (2H, t), 6.66 (1H, s), 6.81-6.88 (3H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.57 (2H, d), 7.68 (2H, d).

5

実施例6 (84)

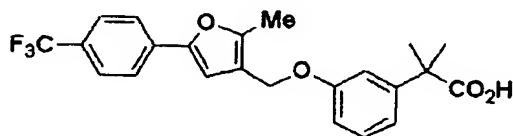
[3-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸



10 融点111-113°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.01 (2H, t), 2.26 (3H, s), 2.56 (2H, t), 3.61 (2H, s), 3.95 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.80-6.87 (3H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (85)

15 2-メチル-2-[3-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)フェニル]プロピオン酸



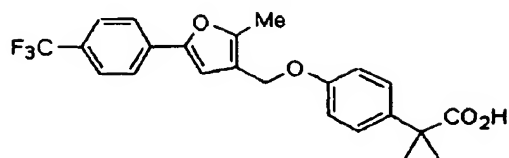
20 融点127-128°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59 (6H, s), 2.40 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.85-6.89 (1H, m), 7.00-7.02 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例6 (86)

2-メチル-2-[4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)フェニル]プロピオン酸

265

エニル] - 3 - フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸

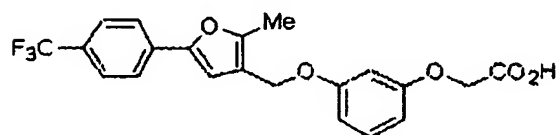


融点105-107°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58 (6H, s), 2.39 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.94 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

5

実施例 6 (87)

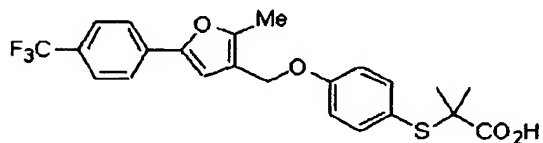
[3 - ({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } メトキシ) フェノキシ] 酢酸



10 融点118-119°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.51-6.54 (1H, m), 6.56-6.58 (1H, m), 6.62-6.66 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例 6 (88)

15 2 - メチル - 2 - { [4 - ({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } メトキシ) フェニル] チオ } プロピオン酸



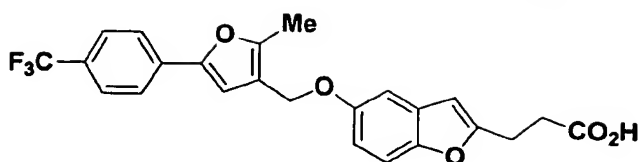
融点128-129°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 2.38 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

20

実施例 6 (89)

3 - [5 - ({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } メトキシ) - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル] プロピオン酸

266

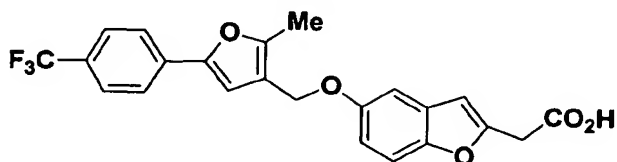


融点156-157°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, t), 3.10 (2H, t), 4.88 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

5

実施例6 (90)

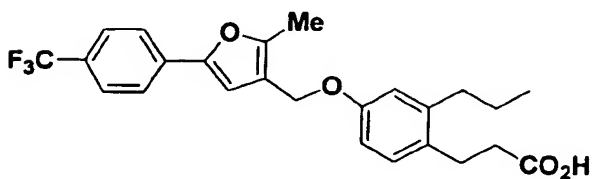
[5-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-1-ベンゾフラン-2-イル]酢酸



10 融点140-142°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.34 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.00 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.65 (2H, d).

実施例6 (91)

15 3-[4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)-2-プロピルフェニル]プロピオン酸

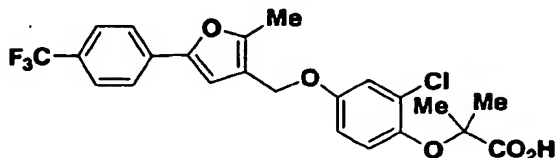


20 融点129-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (3H, t), 1.57-1.68 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.54-2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t), 4.84 (2H, s), 6.73-6.79 (3H, m), 7.09 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例6 (92)

267

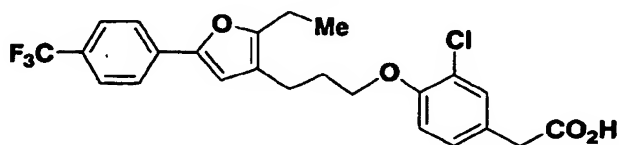
2-〔2-クロロ-4-〔(2-メチル-5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-フリル〕メトキシ〕フェノキシ〕-2-メチルプロピオン酸



融点92-93℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59 (6H, s), 2.40 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.81 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例6 (93)

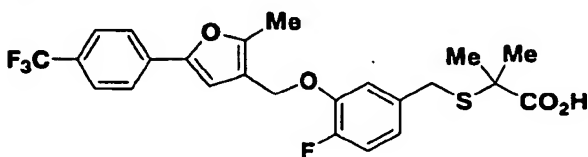
〔3-クロロ-4-〔3-〔2-エチル-5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-フリル〕プロポキシ〕フェニル〕酢酸



融点112-113℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (3H, t), 2.04-2.08 (2H, m), 2.64-2.68 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.00 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (94)

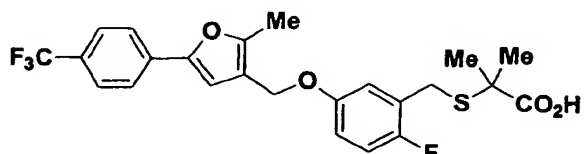
2-〔〔4-フルオロ-3-〔(2-メチル-5-〔4-(トリフルオロメチル)フェニル〕-3-フリル〕メトキシ〕ベンジル〕チオ〕-2-メチルプロピオン酸



融点120-123℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.88-6.89 (1H, m), 6.93-7.06 (2H, m), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例 6 (95)

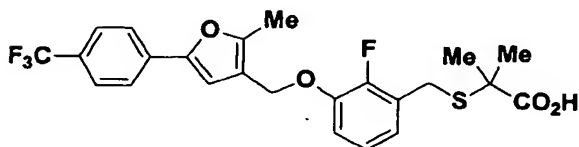
2- { [2-フルオロ-5- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} -2-メチルプロピオン
5 酸



融点131-132°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (6H, s), 2.39 (3H, s), 3.90 (2H, s),
4.81 (2H, s), 6.76-6.82 (2H, m), 6.90-6.99 (2H, m), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H,
10 d).

実施例 6 (96)

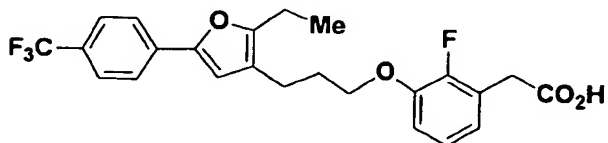
2- { [2-フルオロ-3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} -2-メチルプロピオン
15 酸



融点106-108°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.93 (2H, s),
4.91 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.90-6.99 (3H, m), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例 6 (97)

[3- (3- {2-エチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} プロポキシ) -2-フルオロフェニル] 酢酸
20



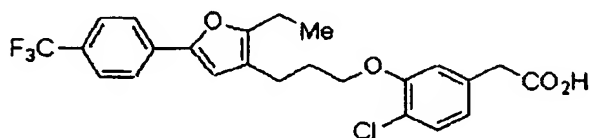
融点92-93°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, t), 1.98-2.12 (2H, m), 2.57-2.70

269

(4H, m), 3.72 (2H, d), 4.02 (2H, t), 6.60 (1H, s), 6.78-7.04 (3H, m), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 6 (98)

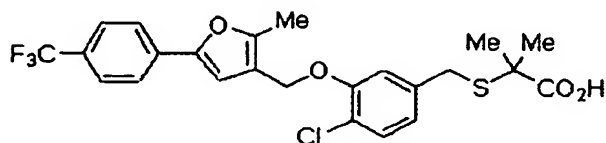
- 5 [4-クロロ-3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]酢酸



- 融点104-105°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.20 (3H, t), 2.03-2.10 (2H, m), 2.59-2.70 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.02 (2H, t), 6.60 (1H, s), 6.78-6.81 (2H, m), 7.31 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).
- 10

実施例 6 (99)

- 2-{[4-クロロ-3-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メトキシ)ベンジル]チオ}-2-メチルプロピオン酸
- 15

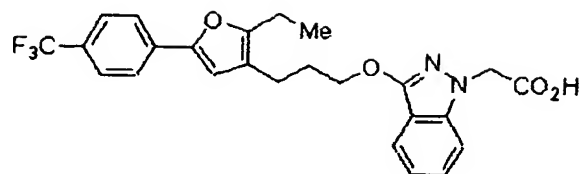


- 融点140-142°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.53 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.93 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).
- 20

実施例 6 (100)

- [3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)-1H-インダゾール-1-イル]酢酸

270

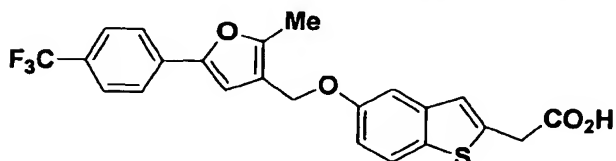


融点139-140°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (3H, t), 2.07-2.12 (2H, m), 2.57-2.68 (4H, m), 4.37 (2H, t), 4.92 (2H, s), 6.61 (1H, s), 7.06-7.11 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.37-7.42 (1H, m), 7.56 (2H, d), 7.64-7.69 (3H, m).

5

実施例 6 (101)

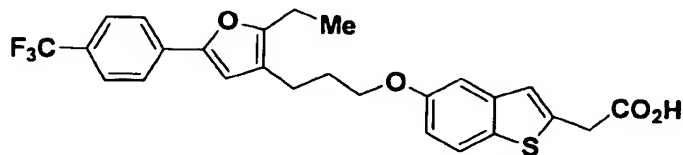
[5 - ({ 2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } メトキシ) - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル] 酢酸



10 融点153-154°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.94 (2H, d), 4.91 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.00 (1H, dd), 7.12 (1H, s), 7.24-7.25 (1H, m), 7.59 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (102)

15 [5 - (3 - { 2 - エチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル } プロポキシ) - 1 - ベンゾチエン - 2 - イル] 酢酸

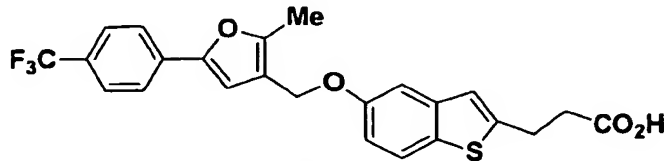


20 融点111-112°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3H, t), 2.04 (2H, t), 2.57-2.67 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.99 (2H, t), 6.59 (1H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.60 (1H, s), 7.66 (2H, d).

実施例 6 (103)

271

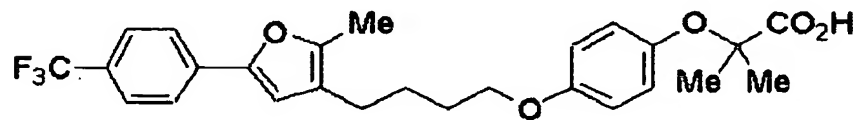
3-[5-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ)-1-ベンゾチエン-2-イル]プロピオン酸



融点187-188°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.41 (3H, s), 2.73 (2H, t), 3.21 (2H, t),
 4.91 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.93-6.98 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.59 (2H, d),
 7.62 (1H, s), 7.71 (2H, d).

実施例6 (104)

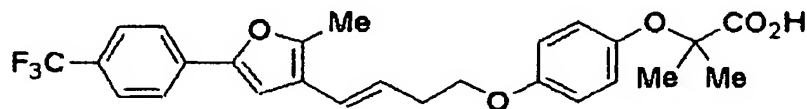
2-メチル-2-[4-(4-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} ブトキシ)フェノキシ]プロピオン酸



融点67-69°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.53 (6H, s), 1.70-1.83 (4H, m), 2.29 (3H, s),
 2.38-2.45 (2H, m), 3.93 (2H, t), 6.58 (1H, s), 6.79 (2H, d), 6.90 (2H, d),
 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例6 (105)

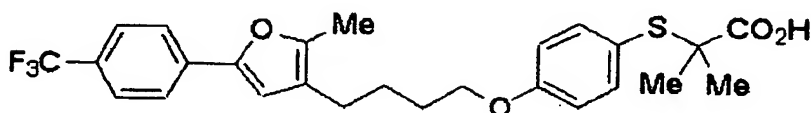
2-メチル-2-{4-[(E)-4-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} -3-ブテニル} オキシ]フェノキシ}プロピオン酸



油状物; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.54 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.63-2.69 (2H, m),
 4.02 (2H, t), 5.97 (1H, dt), 6.30 (1H, d), 6.81-6.87 (3H, m), 6.88-6.95
 (2H, m), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例 6 (106)

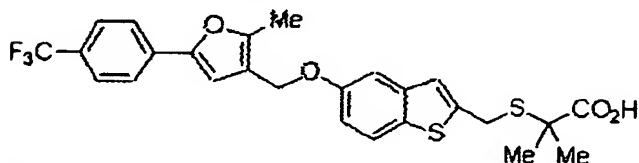
2-メチル-2- { [4- (4- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} ブトキシ) フェニル] チオ} プロピオン酸



融点155-156°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.46 (6H, s), 1.68-1.83 (4H, m), 2.29 (3H, m), 2.36-2.44 (2H, m), 3.95 (2H, t), 6.58 (1H, s), 6.82 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

10 実施例 6 (107)

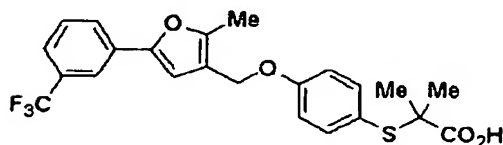
2-メチル-2- ({ [5- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) -1-ベンゾチエン-2-イル] メチル} チオ) プロピオン酸



15 融点158-159°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.57 (6H, s), 2.40 (3H, s), 4.16 (2H, d), 4.89 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.98 (1H, dd), 7.12 (1H, s), 7.21 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.70 (2H, d).

20 実施例 6 (108)

2-メチル-2- { [4- ({2-メチル-5- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェニル] チオ} プロピオン酸



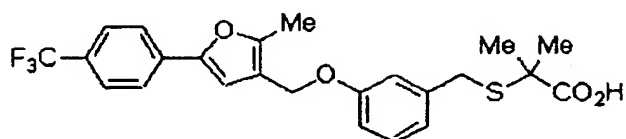
融点108-109°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 2.38 (3H, s), 4.85 (2H, s),

273

6.71 (1H, s), 6.94 (2H, d), 7.44-7.48 (4H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.84 (1H, s).

実施例 6 (109)

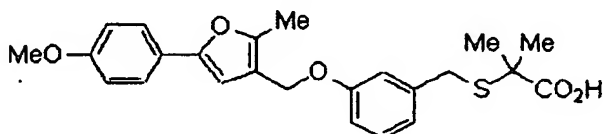
- 5 2-メチル-2- { [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} プロピオン酸



融点148-149°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.56 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.85 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.81-6.97 (3H, m), 7.20 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 6 (110)

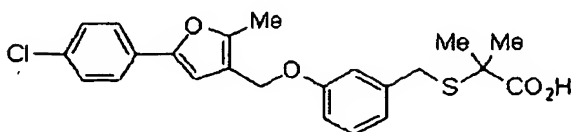
- 2- [(3- { [5- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸



融点96-97°C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.56 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.81-6.97 (4H, m), 7.19 (1H, d), 7.55 (2H, d).

実施例 6 (111)

- 2- [(3- { [5- (4-クロロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸

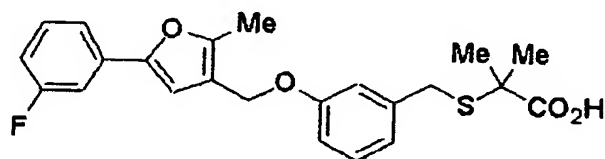


274

融点143-144°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.80-6.95 (3H, m), 7.19 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.54 (2H, d).

5 実施例6 (112)

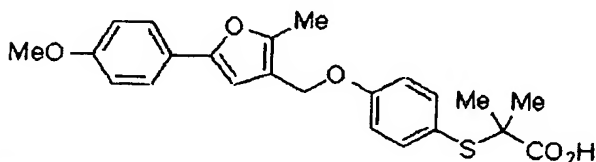
2-[(3-{[5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}ベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



10 融点116-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.82-6.97 (4H, m), 7.18-7.39 (4H, m).

実施例6 (113)

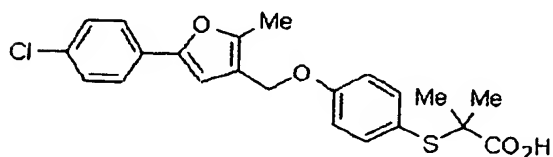
2-[(4-{[5-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}フェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



15 融点145-146°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.48 (1H, s), 6.86-6.95 (4H, m), 7.45 (2H, d), 7.53 (2H, d).

実施例6 (114)

20 2-[(4-{[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メトキシ}フェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



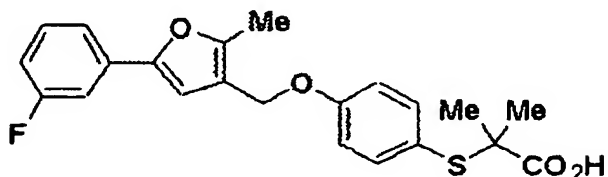
融点130-131°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 2.36 (3H, s), 4.83 (2H, s),

275

6.61 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.53 (2H, d).

実施例 6 (115)

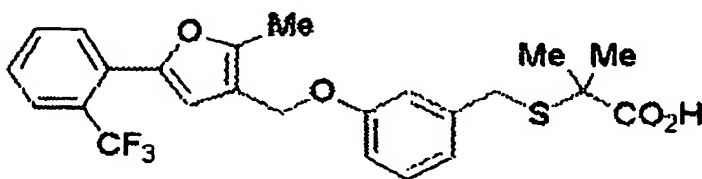
2-[(4-{[5-(3-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フリル]メ
トキシ}フェニル)チオ]-2-メチルプロピオン酸



融点146-147°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 2.37 (3H, s), 4.84 (2H, s),
6.65 (1H, s), 6.92-6.95 (3H, m), 7.26-7.38 (3H, m), 7.46 (2H, d).

10 実施例 6 (116)

2-メチル-2-{[3-({2-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)
フェニル]-3-フリル]メトキシ}ベンジル)チオ]プロピオン酸

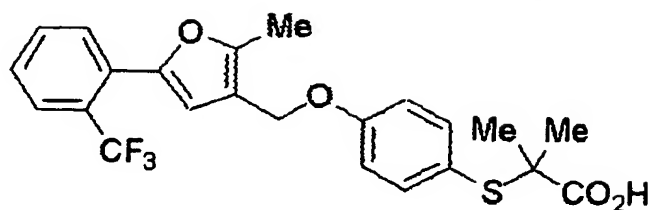


油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.85
15 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.79-6.96 (3H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, t),
7.53 (1H, t), 7.69-7.74 (2H, m).

実施例 6 (117)

2-メチル-2-{[4-({2-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)
20 フェニル]-3-フリル]メトキシ}フェニル)チオ]プロピオン酸

276

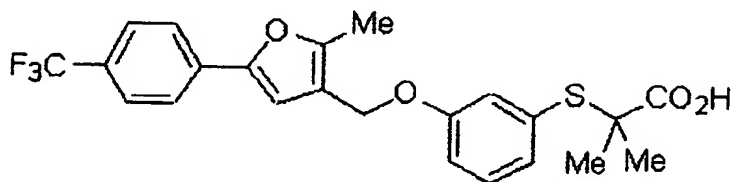


融点115-116°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 2.37 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.36-7.39 (1H, m), 7.45 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.70-7.73 (2H, m).

5

実施例6 (118)

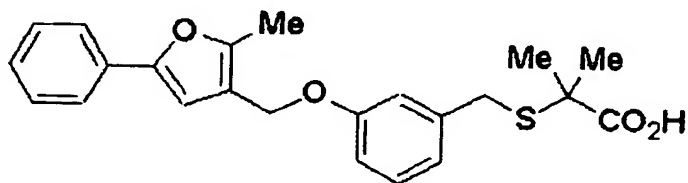
2-メチル-2-({3-([2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル] メトキシ) フェニル} チオ) プロピオン酸



10 融点127-128°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (6H, s), 2.38 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.95-6.99 (1H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

実施例6 (119)

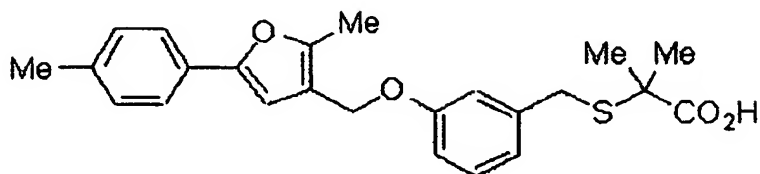
15 2-メチル-2-({3-[(2-メチル-5-フェニル-3-フリル) メトキシ] ベンジル} チオ) プロピオン酸



20 融点113-114°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.81-6.85 (1H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.59-7.62 (2H, m).

実施例 6 (120)

2-メチル-2-[(3-{[2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-3-フリル]メトキシ}ベンジル)チオ]プロピオン酸

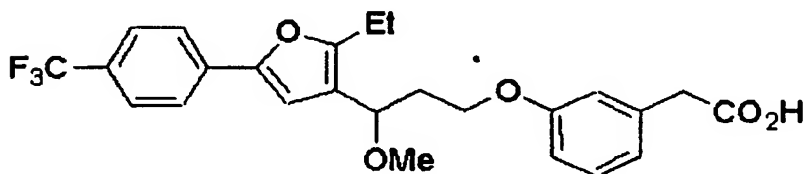


5

融点121-122°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.81-6.85 (1H, m), 6.90-6.96 (2H, m), 7.13-7.24 (3H, m), 7.50 (2H, d).

10 実施例 6 (121)

[3-(3-{2-エチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}-3-メトキシプロポキシ)フェニル]酢酸



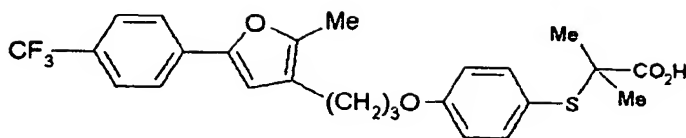
15

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.23 (3H, t), 2.00-2.06 (1H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.88-3.93 (1H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.43 (1H, t), 6.69 (1H, s), 6.77-6.87 (3H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.60 (2H, d), 7.70 (2H, d).

20 実施例 6 (122)

2-メチル-2-{[4-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロポキシ)フェニル]チオ}プロピオン酸

278

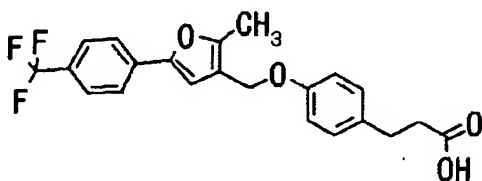


融点127-128 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (6H, s), 1.98-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.95 (2H, t), 6.58 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

5

実施例6 (123)

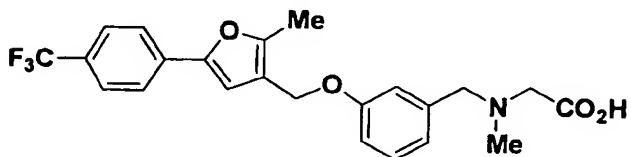
3-[4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ)フェニル]プロピオン酸



10 融点182-183 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.66 (2H, t), 2.92 (2H, t), 4.85 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例6 (124)

15 N-メチル-N-[3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} メトキシ)ベンジル]グリシン

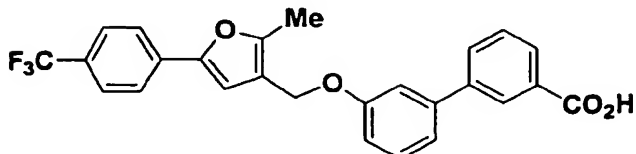


20 アモルファス; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.93-6.97 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.74 (2H, d), 7.86 (2H, d).

実施例6 (125)

279

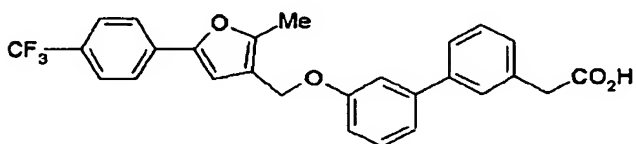
3' - ({ 2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-フリル } メトキシ) - 1, 1' - ビフェニル-3-カルボン酸



融点178-179°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.82 (1H, s),
 5 6.99-7.03 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.52-7.61 (3H, m), 7.72
 (2H, d), 7.82-7.85 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m), 8.34-8.36 (1H, m).

実施例6 (126)

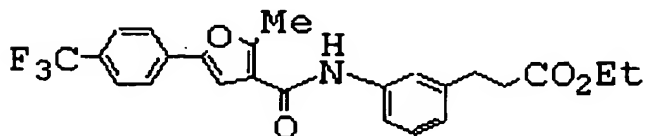
10 [3' - ({ 2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-フリル } メトキシ) - 1, 1' - ビフェニル-3-イル] 酢酸



融点128-129 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.92 (2H, s),
 15 6.81 (1H, s), 6.93-6.99 (1H, m), 7.18-7.43 (5H, m), 7.48-7.52 (2H, m),
 7.59 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例7

3- [3- ({ 2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-フロイル } アミノ) フェニル] プロピオン酸エチル



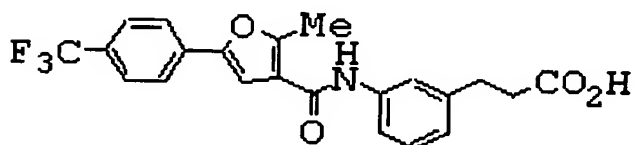
20 水素化ナトリウム (81 mg) のテトラヒドロフラン懸濁液 (5 ml) にジエチルホスホ酢酸エチル (0.26 ml) を氷冷下で滴下し、30分攪拌した。
 この反応液にN- (3-ホルミルフェニル) -2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フルアミド (0.50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5

ml) を滴下し、0℃で2時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール-テトラヒドロフラン溶液(5ml-5ml)に溶解させ、10%パラジウム-炭素を窒素気流下で加えた後、水素置換し、室温で3時間攪拌した。不溶物をろ過後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1から5:1)で精製し、目的物(0.38g)を結晶として得た。

融点134-135℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 (3H, t), 2.63 (2H, t), 2.72 (3H, s), 2.96 (2H, t), 4.13 (2H, q), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.23-7.31 (1H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.64 (2H, d), 7.75 (2H, d).

実施例8

3-[3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロイル} アミノ)フェニル]プロピオン酸



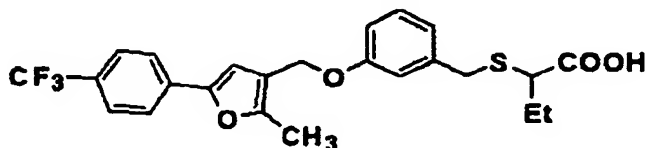
3-[3-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フロイル} アミノ)フェニル]プロピオン酸エチル(0.33g)のテトラヒドロフラン-エタノール溶液(3ml-3ml)に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を滴下して室温で1時間攪拌した。1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチルで希釈後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣を再結晶(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(245mg)を結晶として得た。

融点200-201℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.62 (2H, t), 2.73 (3H, s), 2.95 (2H, t), 6.97 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.54-7.59 (2H, m), 7.64 (2H, d), 7.77 (2H, d), 9.01 (1H, s).

実施例9

281

2- { [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -
3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} ブタン酸



チオ酢酸S- [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェ
ニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] (0.50 g) のメタノール (10
m l) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 m l) を室温で加え、そ
のまま1時間攪拌した。混合物の溶媒を減圧留去して固体を得た。得られた固体
をN, N-ジメチルホルムアミド (10 m l) に溶かし、2-ブロモ酪酸エチル
(0.28 g) を室温にて加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸
エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減
10 圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し(ヘ
キサン: 酢酸エチル=15:1から9:1)、油状物を得た。

得られた油状物をメタノール (5 m l) とテトラヒドロフラン (5 m l) に溶
かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) を加え、室温で一晩攪拌した。
15 反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回
抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、シリカゲルを通した後、
溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル-ヘキサンよ
り結晶化して、目的物 (0.24 g) を結晶として得た。

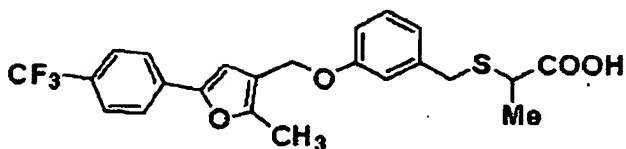
融点78-80℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.96 (3H, t), 1.59-1.95 (2H, m), 2.42 (3H,
20 s), 3.10 (1H, t), 3.79 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.88 (2H, s), 6.80 (1H, s),
6.85-6.98 (3H, m), 7.25 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

実施例9 (1) ~ 実施例9 (4)

チオ酢酸S- [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェ
ニル] -3-フリル} メトキシ) ベンジル] を、対応するα-ハロエステルと、
25 実施例9に示す方法により縮合後、加水分解して、以下に示す化合物を得た。

実施例 9 (1)

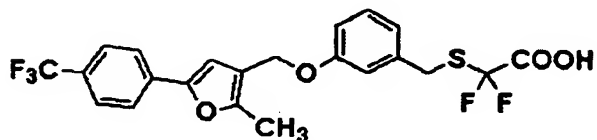
2 - { [3 - ({2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} プロピオン酸



- 5 融点82-83°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.40 (3H, d), 2.41 (3H, s), 3.31 (1H, q), 3.80 (1H, d), 3.90 (1H, d), 4.87 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.85-6.89 (1H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.24 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 9 (2)

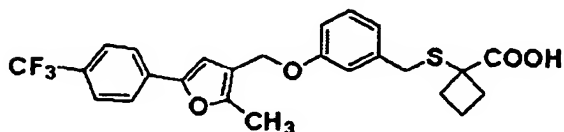
- 10 ジフルオロ { [3 - ({2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} 酢酸



- 15 アモルファス粉末; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ 2.36 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.80 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.16 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 9 (3)

1 - { [3 - ({2 - メチル - 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} シクロブタンカルボン酸

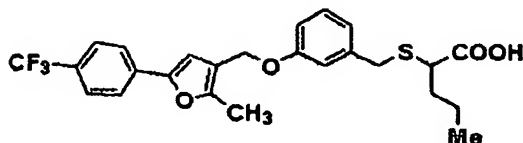


20

融点121-122°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.87-1.99 (1H, m), 2.11-2.25 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.63-2.73 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.58 (2H, d), 7.69 (2H, d).

実施例 9 (4)

2- { [3- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -
3-フリル} メトキシ) ベンジル] チオ} ペンタン酸



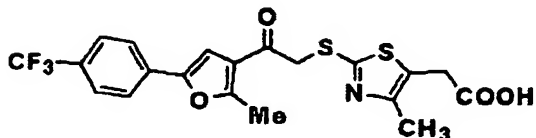
5

融点61-62°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.83 (3H, t), 1.26-1.45 (2H, m), 1.55-1.66 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.18 (1H, t), 3.80 (1H, d), 3.87 (1H, d), 4.88 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.25 (1H, t), 7.60 (2H, d), 7.71 (2H, d).

10

実施例 10

{2- [(2- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -
3-フリル} -2-オキシエチル) チオ] -4-メチル-1, 3-チアゾール-
5-イル} 酢酸



15

1- {2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} エタノン (0.48 g)、47%臭化水素酸 (1滴)、酢酸 (2 ml) のジエチルエーテル (20 ml) 溶液に、臭素 (91 μl) のジエチルエーテル (5 ml) 溶液を0°Cで加え、そのまま15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して固体を得た。

20

(2-メルカプト-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) 酢酸メチル (0.43 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.32 ml) を室温で加え、10分間攪拌した。得られた混合物を、上で得た固体のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に室温で加え、そのまま一晩攪拌した。反応液を水注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。

25

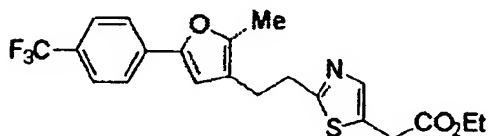
集めた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに通し（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1から1：1）、固体を得た。

得られた固体をメタノール（5 ml）とテトラヒドロフラン（5 ml）に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を濃縮、水で希釈し、希塩酸で反応液を酸性にした後、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1から酢酸エチル）、ヘキサンより結晶化して、目的物（54 mg）を粉末として得た。

融点140-143°C；¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ 2.31 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.66 (2H, s), 4.46 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.75 (2H, d).

実施例 11

[2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸エチル



4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパノイル)アミノ]-3-オキソブタン酸エチル (0.46 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) にローソン試薬 (0.66 g) を加え、70°Cで1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（ヘキサン：酢酸エチル＝6：1から2：1）、目的物 (0.41 g) を油状物として得た。

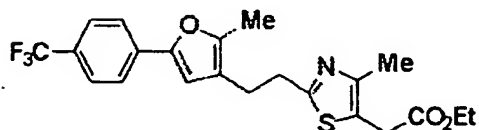
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.26 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.20 (2H, t), 3.79 (2H, s), 4.18 (2H, q), 6.58 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 11 (1) ~ 実施例 11 (3)

対応するケトアミド体とローソン試薬より、実施例 11 に示す方法により環化を行い、以下に示す化合物を得た。

5 実施例 11 (1)

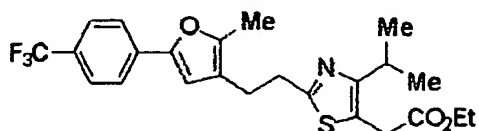
4-メチル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸エチル



(油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.82 (2H, t), 3.15 (2H, t), 3.69 (2H, s), 4.17 (2H, q), 6.59 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.66 (2H, d).

15 実施例 11 (2)

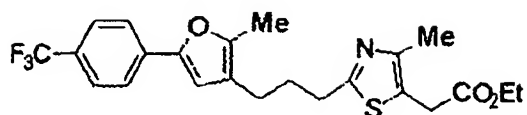
[4-イソプロピル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸エチル



油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21-1.28 (9H, m), 2.21 (2H, s), 2.83 (2H, t), 2.98-3.05 (1H, m), 3.20 (2H, d), 3.70 (2H, s), 4.16 (2H, q), 6.58 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

25 実施例 11 (3)

[4-メチル-2-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロピル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸エチル

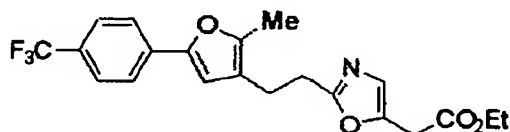


油状物； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.98-2.09 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.46 (2H, t), 2.94 (2H, t), 3.69 (2H, s), 4.18 (2H, q), 6.59 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.67 (2H, d).

5

実施例 12

[2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸エチル



10 4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパノイル)アミノ]-3-オキソブタン酸エチル (0.40 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) にオキシ塩化リン (0.13 ml) を加え、70℃で1時間攪拌した。放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減
15 圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5:1から2:1) で精製し、目的物 (0.30 g) を油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 2.27 (3H, m), 2.83 (2H, t), 2.97 (2H, t), 3.67 (2H, s), 4.16 (2H, q), 6.54 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d).

20

実施例 12 (1) ~ 実施例 12 (2)

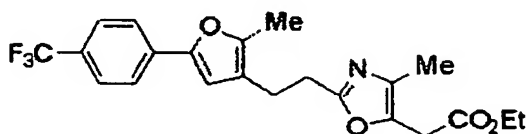
対応するケトアミド体とオキシ塩化リンより、実施例 12 に示す方法により環化を行い、以下に示す化合物を得た。

25

実施例 12 (1)

287

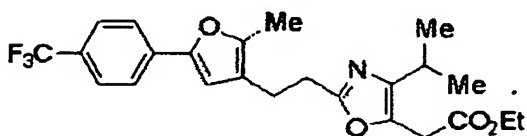
[4-メチル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸エチル



- 5 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 2.10 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.79-2.84 (2H, m), 2.89-2.95 (2H, m), 3.60 (2H, s), 4.16 (2H, q), 6.54 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 12 (2)

- 10 [4-イソプロピル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸エチル



- 15 油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20-1.27 (9H, m), 2.25 (3H, s), 2.74-2.84 (3H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.61 (2H, s), 4.15 (2H, q), 6.51 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d).

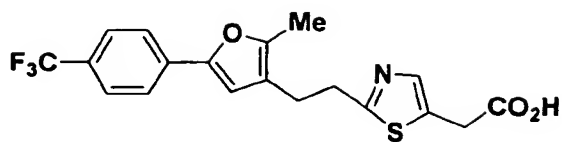
実施例 13 (1) ~ 実施例 13 (7)

- 20 実施例 11、実施例 12 で得られたエステル体を、実施例 8 に示した方法により加水分解して、以下に示す化合物を得た。

実施例 13 (1)

- 25 [2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸

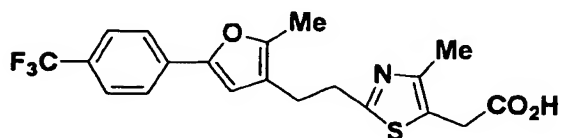
288



融点143-145°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 2.83 (2H, t), 3.21 (2H, t), 3.83 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.65 (2H, d).

5 実施例 13 (2)

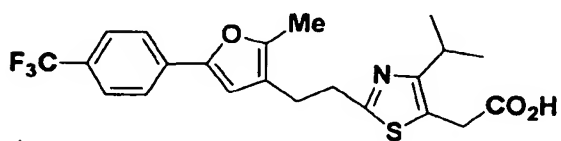
[4-メチル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸



10 融点168-169°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.79 (2H, t), 3.16 (2H, t), 3.72 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.64 (2H, d).

15 実施例 13 (3)

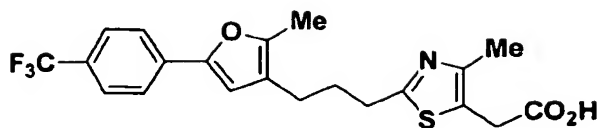
[4-イソプロピル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸



15 融点176-177°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, s), 1.26 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.81 (2H, t), 2.99 (1H, quintet), 3.16 (2H, t), 3.75 (2H, s), 6.53 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.63 (2H, d).

20 実施例 13 (4)

[4-メチル-2-(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロピル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸

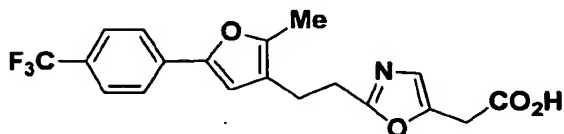


融点162-163°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.96-2.07 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.45 (2H, t), 2.97 (2H, t), 3.72 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.66 (2H, d).

5

実施例 13 (5)

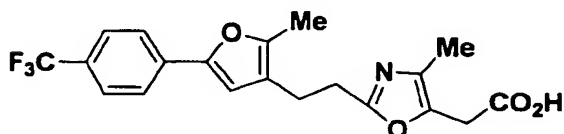
[2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸



10 融点143-144°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.24 (3H, s), 2.81 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.71 (2H, d), 6.52 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.62 (2H, d).

実施例 13 (6)

15 [4-メチル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸

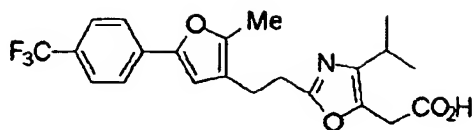


融点120-121°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.79 (2H, t), 2.93 (2H, t), 3.63 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.62 (2H, d).

20

実施例 13 (7)

[4-イソプロピル-2-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)-1,3-オキサゾール-5-イル]酢酸

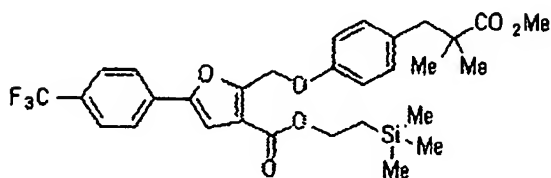


融点126-128°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.75-2.82 (3H, m), 2.95 (2H, t), 3.65 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.61 (2H, d).

5

実施例 14

2- { [4- (3-メトキシ-2, 2-ジメチル-3-オキソプロピル) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸2- (トリメチルシリル) エチル



10

2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸2- (トリメチルシリル) エチル (2.5 g) の酢酸エチル溶液 (50 ml) に2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.11 g)、N-ブロモスクシンイミド (1.20 g) を加え、5時間、加熱還流した。溶媒を減圧留去し、トルエンで希釈。不溶物をセライトろ過し、トルエンで洗浄。ろ液を減圧留去して油状物を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (1.40 g)、3- (4-ヒドロキシフェニル) -2, 2-ジメチルプロピオン酸メチル (1.55 g) を加え、室温で2時間、50°Cで1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1から10:1) で精製し、目的物 (2.68 g) を油状物として得た。

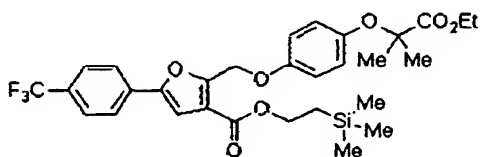
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.07 (9H, s), 1.07-1.11 (2H, m), 1.16 (6H, s), 2.79 (2H, s), 3.64 (3H, s), 4.34-4.40 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.00-7.05

(3H, s), 7.63 (2H, d), 7.75 (2H, d).

実施例 14 (1)

2- { [4- (2-エトキシ-1, 1-ジメチル-2-オキソエトキシ) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸 2- (トリメチルシリル) エチル

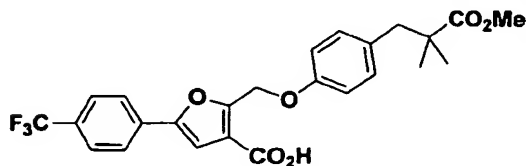


2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸 2- (トリメチルシリル) エチルと 2- (4-ヒドロキシフェノキシ) -2-メチルプロピオン酸エチルより、実施例 14 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.07 (9H, s), 1.05-1.14 (2H, m), 1.26 (3H, dt), 1.54 (6H, s), 4.23 (2H, q), 4.33-4.42 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.81-6.95 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.64 (2H, d), 7.76 (2H, d).

実施例 15

2- { [4- (3-エトキシ-2, 2-ジメチル-3-オキソプロピル) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸



2- { [4- (3-エトキシ-2, 2-ジメチル-3-オキソプロピル) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸 2- (トリメチルシリル) エチル (2.65 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) にテトラ-*n*-ブチルアンモニウムクロライド (テトラヒドロフラン溶液 (1M)、5.7 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、目的物 (1.76 g) を結晶と

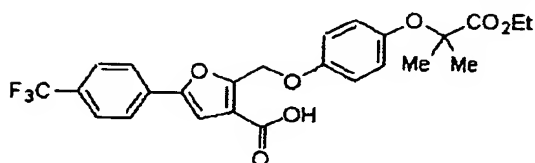
して得た。

融点153-155℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (6H, s), 2.80 (2H, s), 3.65 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.94 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.11 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.77 (2H, d).

5

実施例 15 (1)

2- { [4- (2-エトキシ-1, 1-ジメチル-2-オキシエトキシ) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸



10

実施例 14 (1) で得た 2- { [4- (2-エトキシ-1, 1-ジメチル-2-オキシエトキシ) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸 2- (トリメチルシリル) エチルより、実施例 15 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

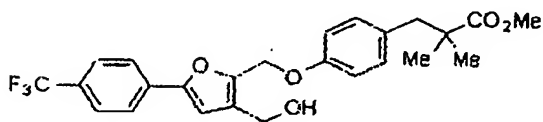
15

融点87-88℃; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.54 (6H, s), 4.22 (2H, q), 5.38 (2H, s), 6.85 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.09 (1H, s), 7.65 (2H, d), 7.77 (2H, d).

実施例 16

20

3- [4- ({3- (ヒドロキシメチル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] -2, 2-ジメチルプロピオン酸メチル



25

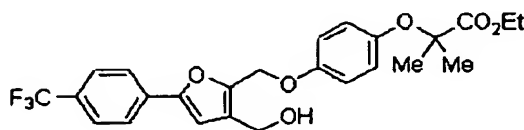
2- { [4- (3-メトキシ-2, 2-ジメチル-3-オキソプロピル) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸 (1.60 g) のテトラヒドロフラン溶液 (40 ml) に、氷冷下で、トリエチルアミ

ン (0.58 ml)、クロロ炭酸エチル (0.37 ml) を順に滴下し、室温で 30 分攪拌した。−20℃に冷却後、水素化ホウ素ナトリウム (0.33 g) を加え、ついで、メタノール (20 ml) を滴下し、2 時間攪拌した。1 規定塩酸で反応を終了させ、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=5：1 から 2：1) で精製し、目的物 (1.16 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.17 (6H, s), 2.80 (2H, s), 3.63 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.75 (2H, d).

実施例 16 (1)

2- [4- ({3- (ヒドロキシメチル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェノキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル



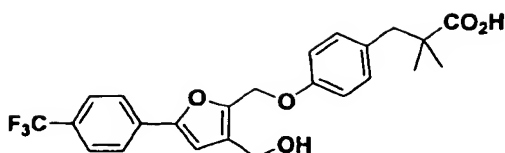
2- { [4- (2-エトキシ-1, 1-ジメチル-2-オキソエトキシ) フェノキシ] メチル} -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フロ酸から、実施例 16 に示した方法と同様にして、目的物を得た。

油状物¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 1.54 (6H, s), 4.24 (2H, q), 4.59 (2H, d), 5.05 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.86 (4H, d), 7.62 (2H, d), 7.75 (2H, d).

実施例 17

3- [4- ({3- (ヒドロキシメチル) -5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] -2, 2-ジメチルプロピオン酸

294

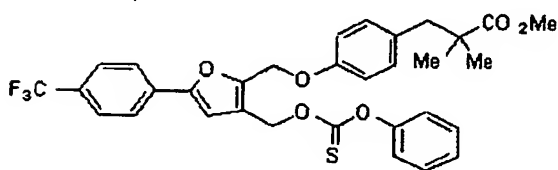


実施例 16 で得られたエステル体を実施例 8 で示した方法と同様にして、目的物を得た。

融点 91-92°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 2.82 (2H, s), 4.56 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.70 (2H, d).

実施例 18

2, 2-ジメチル-3-[4-({3- { [(フェノキシカルボチオイル) オキシ] メチル} -5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸メチル

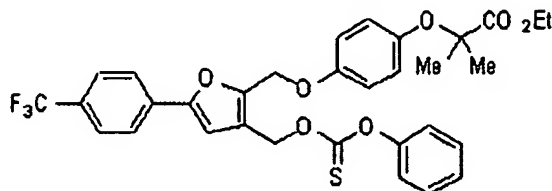


3-[4-({3-(ヒドロキシメチル) -5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] -2, 2-ジメチルプロピオン酸メチル (0.40 g) のアセトニトリル溶液 (5 ml) に 4-(ジメチルアミノ) ピリジン (0.211 g) を加え、氷冷下でクロロチオノギ酸フェニル (0.132 ml) を滴下し、氷冷下で 30 分、室温で 30 分攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 5 : 1) で精製し、目的物 (0.40 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (6H, s), 2.80 (2H, s), 3.64 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.89-6.92 (3H, m), 7.02-7.10 (3H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.37-7.47 (2H, m), 7.62 (2H, d), 7.76 (2H, d).

実施例 18 (1)

2-メチル-2-[4-({3- { [(フェノキシカルボチオイル) オキシ] メチル} -5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェノキシ] プロピオン酸エチル

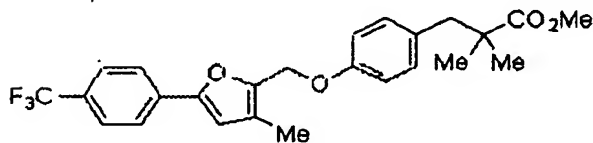


2-[4-({3-(ヒドロキシメチル) -5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェノキシ] -2-メチルプロピオン酸エチルから、実施例 18 に示した方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.54 (6H, s), 4.23 (2H, q), 5.11 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.87-6.91 (5H, m), 7.09 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.38-7.45 (2H, m), 7.64 (2H, d), 7.77 (2H, d).

実施例 19

2, 2-ジメチル-3-[4-({3-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸エチル



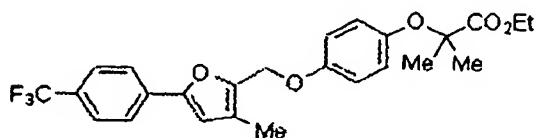
2, 2-ジメチル-3-[4-({3- { [(フェノキシカルボチオイル) オキシ] メチル} -5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸メチル (0.40 g) のトルエン溶液 (5 ml) に 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (0.022 g)、水素化トリブチルチン (0.27 ml) を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 4 : 1) で精製し、目的物 (0.17 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.80 (2H, s), 3.65 (3H, s),

4.98 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.04 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.53 (2H, d).

実施例 19 (1)

5 2-メチル-2-[4-({3-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェノキシ] プロピオン酸エチル



2-メチル-2-[4-({3- { [(フェノキシカルボチオイル) オキシ] メ
チル} -5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ)
10 フェノキシ] プロピオン酸エチルから、実施例 19 に示した方法と同様にして、
目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t), 1.54 (6H, s), 2.09 (3H, s), 4.23 (2H, q), 4.95 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.86 (4H, d), 7.60 (2H, d), 7.73 (2H, d).

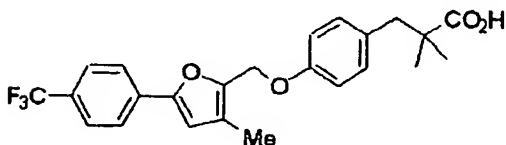
15

実施例 20 (1)、実施例 20 (2)

実施例 19、実施例 19 (1) で得られたエステル体を実施例 8 で示した方法により加水分解して、以下に示す化合物を得た。

20 実施例 20 (1)

2, 2-ジメチル-3-[4-({3-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸

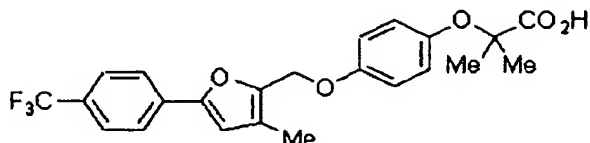


融点 124-126°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.84 (2H, s),
25 4.97 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.10 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.71

(2H, d).

実施例 20 (2)

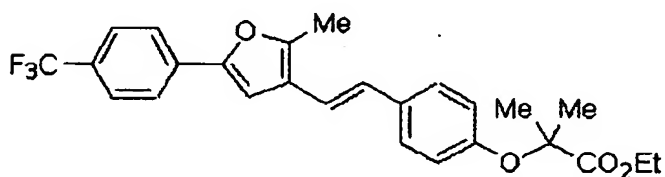
2-メチル-2-[4-({3-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル} メトキシ) フェノキシ] プロピオン酸



融点116-117°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (6H, s), 2.10 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.92 (4H, s), 7.59 (2H, d), 7.72 (2H, d).

10 実施例 21-a

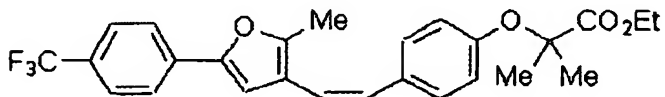
2-メチル-2-[4-((E) -2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} エテニル) フェノキシ] プロピオン酸エチル



15

実施例 21-b

2-メチル-2-[4-((Z) -2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル} エテニル) フェノキシ] プロピオン酸エチル



20

2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フルアルデヒド (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に [4-(2-エトキシ-1, 1-ジメチル-2-オキソエトキシ) ベンジル] (トリフェニ

ル) ホスホニウム ブロミド (2.66 g)、炭酸カリウム (0.82 g) を加え、室温で一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 30 : 1 から 10 : 1) で精製し、目的物 (E 体; 0.53 g、Z 体; 0.54 g) をそれぞれ、固体として得た。

2-メチル-2-[4-((E)-2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} エテニル) フェノキシ] プロピオン酸エチル: 融点 99-100°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t), 1.61 (6H, s), 2.45 (3H, s), 4.24 (2H, q), 6.73 (2H, ABq), 6.82 (2H, d), 6.92 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.72 (2H, d).

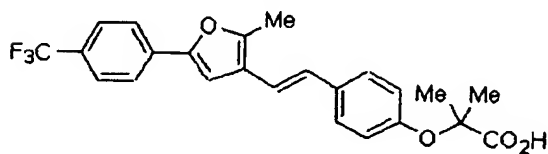
2-メチル-2-[4-((Z)-2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} エテニル) フェノキシ] プロピオン酸エチル: 融点 84-85°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (3H, t), 1.61 (6H, s), 2.28 (3H, s), 4.22 (2H, q), 6.23 (1H, d), 6.42 (1H, s), 6.48 (1H, d), 6.78 (2H, d), 7.20 (2H, d), 7.551 (2H, s), 7.558 (2H, s).

実施例 22 (1)、実施例 22 (2)

実施例 21-a、実施例 21-b で得られたエステル体を実施例 8 で示した方法により加水分解して、以下に示す化合物を得た。

実施例 22 (1)

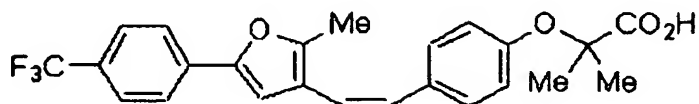
2-メチル-2-[4-((E)-2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} エテニル) フェノキシ] プロピオン酸



融点 140-141°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.63 (6H, s), 2.45 (3H, s), 6.77 (2H, ABq), 6.92 (1H, s), 6.93 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.72 (2H, d).

実施例 2 2 (2)

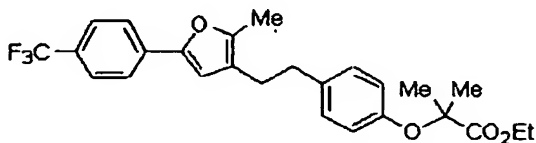
2-メチル-2-[4-((Z)-2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エテニル)フェノキシ]プロピオン酸



- 5 融点117-118°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.61 (6H, s), 2.28 (3H, s), 6.27 (1H, d), 6.41 (1H, s), 6.49 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.55 (4H, s).

実施例 2 3

2-メチル-2-[4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)フェノキシ]プロピオン酸エチル



2-メチル-2-[4-((E)-2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エテニル)フェノキシ]プロピオン酸エチル (0.34 g) のトルエン-エタノール混合溶媒 (4 ml-1 ml) にクロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (0.69 mg) を加え、60°C、水素雰囲気下で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルで希釈後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1から5:1) で精製し、目的物 (0.18 g) を固体として得た。

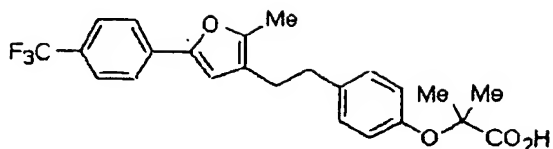
- 20 融点99-100°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t), 1.58 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.62 (2H, t), 2.77 (2H, t), 4.23 (2H, q), 6.51 (1H, s), 6.77 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 2 4

2-メチル-2-[4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)フェノキシ]プロピオン酸

25

300

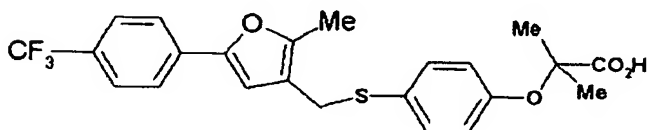


2-メチル-2-[4-(2-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}エチル)フェノキシ]プロピオン酸エチルから、実施例8に示した方法と同様にして、目的物を得た。

- 5 融点87-88°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.60 (2H, t), 2.76 (2H, t), 6.50 (1H, s), 6.84 (2H, d), 7.02 (2H, d), 7.55 (2H, d), 7.62 (2H, d).

実施例25

- 10 2-メチル-2-{4-[({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メチル)チオ]フェノキシ}プロピオン酸

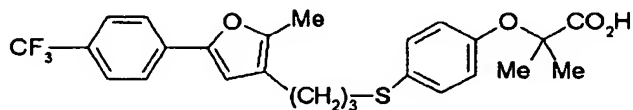


- 15 {2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール (0.35 g)、ジ(4-(1-(エトキシカルボニル)-1-メチルエトキシ)フェニル)ジスルフィド (1.3 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、トリブチルホスフィン (1 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン) で精製し、オイル (0.49 g) を得た。エタノール (100 ml) に溶かし、1
- 20 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、目的物を結晶として得た。

- 25 融点112-113 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60 (6H, s), 2.07 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.85 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.67 (2H, d).

実施例 2 6

2-メチル-2-{4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロピル)チオ]フェノキシ}プロピオン酸

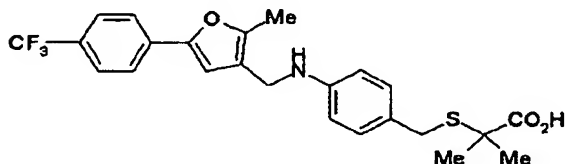


参考例 1 1 (1) で得られた 3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}プロパン-1-オールより、実施例 2 5 に示す方法と同様にして、目的物を得た。

油状物; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59 (6H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.50 (2H, t), 2.87 (2H, t), 6.53 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.66 (2H, d).

実施例 2 7

2-メチル-2-({4-[(3-{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メチル)アミノ]ベンジル}チオ)プロピオン酸



{2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-フリル}メタノール (0.7 g) を酢酸エチル (7 ml) に溶かし、氷冷下、濃塩酸 (0.73 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣を DMF (5 ml) に溶かし、2-[(4-アミノベンジル)チオ]-2-メチルプロピオン酸メチル (0.5 g)、炭酸水素ナトリウム (0.5 g) を加え、60℃、2 時間加熱した。炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン) で精製、油状物 (0.4 g) を得た。エタ

ノール (50 ml) に溶かし、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、80℃で2.5時間加熱した。濃縮後、1 Nクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し粗結晶を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、目的物 (0.33 g) を結晶として得た。

融点139-141℃; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.58 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.60 (2H, d), 6.71 (1H, s), 7.16 (2H, d), 7.58 (2H, d), 7.68 (2H, d).

10 製剤例

本発明の化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次の様な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分 (添加物) は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

1. カプセル剤

| | |
|--|-------|
| (1) 2- [(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸 | 10 mg |
| (2) ラクトース | 90 mg |
| (3) 微結晶セルロース | 70 mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 10 mg |

1 カプセル 180 mg

(1), (2) と (3) および (4) の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. カプセル剤

| | |
|---|-------|
| (1) 3- [2-メチル-4- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸 | 10 mg |
| (2) ラクトース | 90 mg |
| (3) 微結晶セルロース | 70 mg |

(4) ステアリン酸マグネシウム 10mg

1 カプセル 180mg

(1), (2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

5 3. 錠剤

(1) 2- [(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸 10mg

(2) ラクトース 35mg

(3) コーンスターチ 150mg

10 (4) 微結晶セルロース 30mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 5mg

1 錠 230mg

(1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

15 4. 錠剤

(1) 3- [2-メチル-4- ({2-メチル-5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -3-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸 10mg

(2) ラクトース 35mg

(3) コーンスターチ 150mg

20 (4) 微結晶セルロース 30mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 5mg

1 錠 230mg

(1), (2), (3), (4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成形する。

25 5. 注射剤

(1) 2- [(3- { [5- (4-フルオロフェニル) -2-メチル-3-フリル] メトキシ} ベンジル) チオ] -2-メチルプロピオン酸 10mg

(2) イノシット 100mg

(3) ベンジルアルコール 20mg

304

1 アンプル 130mg

(1), (2), (3) を全量 2ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

6. 注射剤

5 (1) 3-[2-メチル-4-({2-メチル-5-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-3-フリル} メトキシ) フェニル] プロピオン酸 10mg

(2) イノシット 100mg

(3) ベンジルアルコール 20mg

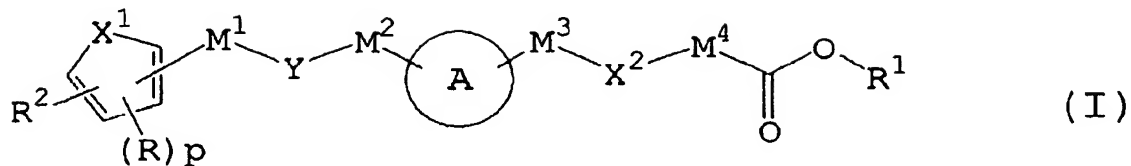
1 アンプル 130mg

10 (1), (2), (3) を全量 2ml になるように、注射用蒸留水に溶かし、アンプルに封入する。全工程は無菌状態で行う。

産業上の利用の可能性

本発明の化合物 (I) およびその薬理学的に許容され得る塩は、PPAR に作用することにより、PPAR に関連する疾患（たとえば、脂質代謝異常症およびその続発症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化性疾患およびその続発症（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、耐糖能不全など）に対する優れた予防・治療作用を示す。このため、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等）において、PPAR 制御剤および PPAR に関連する疾患（たとえば、脂質代謝異常症およびその続発症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化性疾患（例えば、虚血性心疾患、脳疾患や末梢動脈閉塞症など）、耐糖能不全など）の予防または治療剤として有用である。本発明の化合物 (I) は、高密度リポタンパク質コレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパク質コレステロール低下剤、動脈硬化の進展抑制剤などとしても有用である。さらに、本発明の化合物 (I) は GPR40 受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進剤や糖尿病などの予防または治療剤としても有用である。

1. 式 (I)



- 5 [式中、Rは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは0、1または2を示し、pが2である場合、各Rは同一または異なっていてよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R²は置換されていてもよい芳香族基を示し、環Aは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、X¹は
- 10 酸素原子または硫黄原子を示し、X²は結合手、酸素原子または-S(O)_n-（ここで、nは0、1または2を示す）を示し、Yは結合手、酸素原子、-S(O)_m-、-C(=O)-N(R³)-または-N(R³)-C(=O)-（R³は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、mは、0、1または2を示す）を示し、M¹、M²およびM³は、それぞれ独立して、同一または異なっていてよく、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示し、M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。（但し、（1）Yが酸素原子または-S(O)_m-である時、M¹は結合手ではなく、（2）Yが結合手であり、かつM¹およびM²のどちらか一方が結合手である時、M¹およびM²の他方は結合手でも、メチレンでもなく、（3）3-[3-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸、4-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸、5-[4-[(1Z)-2-カルボキシ-2-クロロエテニル]ベンゾイル]アミノ]-3-フェニル-2-チオフェンカルボン酸、3-[3-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸および4-[[(2-メチル-5-フェニル-3-フラニル)カルボニル]アミノ]ベンゼン酢酸を含まない。)]で表わされる化合物またはその薬理学的に許容され得る
- 15
- 20
- 25

塩。

2. Rが置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである請求項1記載の化合物。

5 3. pが1である請求項1記載の化合物。

4. R^1 が水素原子である請求項1記載の化合物。

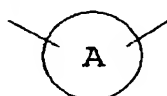
5. R^2 が置換されていてもよいフェニルである請求項1記載の化合物。

6. 環Aが置換されていてもよい単環性芳香環である請求項1記載の化合物。

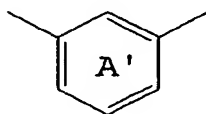
7. 単環性芳香環が単環性芳香族複素環である請求項6記載の化合物。

10 8. 単環性芳香環がベンゼン環またはチアゾール環である請求項6記載の化合物。

9. 式



が、式



15 (式中、環A'はさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す)である請求項1記載の化合物。

10. X^1 が酸素原子である請求項1記載の化合物。

11. X^2 が結合手、酸素原子または硫黄原子である請求項1記載の化合物。

12. Yが酸素原子または硫黄原子である請求項1記載の化合物。

20 13. Yが $-C(=O)-N(R^3)-$ (R^3 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する)である請求項1記載の化合物。

14. R^3 が水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールである請求項13記載の化合物。

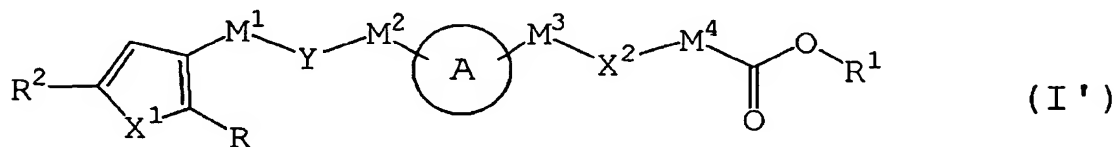
25

15. M^1 が炭素数3以上のアルキレンである請求項1記載の化合物。

16. M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なっているとしてもよく、結合手、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり、 M^4 がアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンである請求項1記載の化合物。

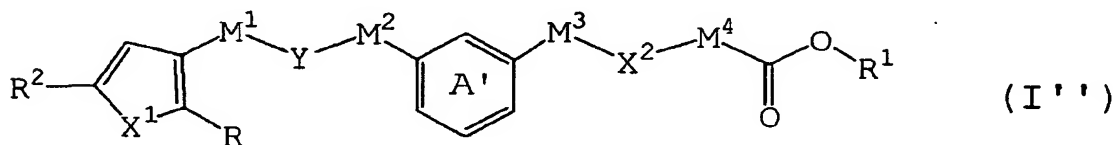
17. X^2 が酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、 n は0、1または2を示す) であり、 M^3 が置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基である請求項1記載の化合物。

18. 式(I)が



(式中、各記号は請求項1と同意義を示す) である請求項1記載の化合物。

19. 式(I')が



(式中の記号は請求項1および9と同意義を示す) である請求項18記載の化合物。

20. X^1 が酸素原子であり、 X^2 が酸素原子または $-S(O)_n-$ (ここで、 n は0、1または2を示す) であり、 Y が酸素原子であり、 M^1 が置換されていてもよい C_1-3 アルキレンであり、 M^2 が結合手であり、 M^3 が結合手または置換されていてもよいメチレンであり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである請求項19記載の化合物。

21. M^1 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なっているとしてもよく、置換されていてもよいメチレンである請求項20記載の化合物。

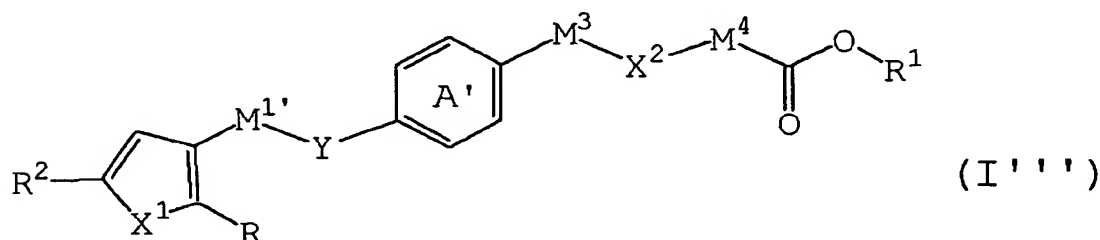
22. X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、 Y が酸素原子であり、 M^1 が置換されていてもよい n -プロピレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである請求項19記載の化合物。

23. 環Aが置換されていてもよい単環性芳香族複素環である請求項18記載の化合物。

24. 環Aが置換されていてもよいチアゾール環または置換されていてもよいオキサゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、Yが酸素原子または $-S(O)_n-$ （ここで、nは0、1または2を示す）であり、 M^1 が置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである請求項18記載の化合物。

25. 環Aが置換されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手であり、Yが $-S-$ であり、 M^1 が置換されていてもよいメチレンまたは置換されていてもよいn-プロピレンであり、 M^2 および M^3 が結合手であり、 M^4 が置換されていてもよいメチレンである請求項18記載の化合物。

26. 式(I')が



(式中、 $M^{1'}$ は炭素数3以上のアルキレンを示し、他の記号は請求項1および9と同意義を示す)である請求項18記載の化合物。

27. Rが置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、pが0または1であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、環Aが置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手または酸素原子であり、Yが酸素原子または $-C(=O)-N(R^3)-$ （ここで、 R^3 は水素原子、アルキルまたはアラキルを示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する）であり、 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なってもよく、結合手またはアルキレンであり、 M^4 がアルキレンである請求項1記載の化合物。

28. Rが置換されていてもよいアルキル、アリールまたはシクロアルキルであり、pが0または1であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、環Aが置換されていてもよいベンゼン環または置換されてい

てもよいチアゾール環であり、 X^1 が酸素原子であり、 X^2 が結合手または $-S$ (O) $_n-$ (ここで、 n は 0、1 または 2 を示す) であり、 Y が酸素原子または $-C(=O)-N(R^3)-$ (ここで、 R^3 は水素原子、アルキルまたはアラルキルを示し、炭素原子は M^1 と、窒素原子は M^2 と結合する) であり、 M^1 、 M^2 および M^3 が、それぞれ独立して、同一または異なっているとしてもよく、結合手またはアルキレンであり、 M^4 がアルキレンである請求項 1 記載の化合物。

29. 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

30. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

31. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる核内受容体 PPAR 制御剤。

32. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる核内受容体 PPAR に関連する疾患の予防または治療剤。

33. 核内受容体 PPAR に関連する疾患が脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全である請求項 2 記載の予防または治療剤。

34. 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパクーコレステロール低下剤または動脈硬化巣の進展抑制剤である請求項 30 記載の医薬。

35. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる GPR40 受容体機能調節剤。

36. インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵 β 細胞保護剤である請求項 35 記載の剤。

37. 糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性または癌の予防または治療剤である請求項 35 記載の剤。

38. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与

することを特徴とする核内受容体 P P A R の制御方法。

39. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする核内受容体 P P A R に関連する疾患の予防または治療方法。

5 40. 核内受容体 P P A R に関連する疾患が脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全である請求項 39 記載の方法。

41. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする高密度リポタンパクーコレステロール上昇、トリグリセリド低下、低密度リポタンパクーコレステロール低下または動脈硬化巣の進展抑制方法。

42. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする G P R 40 受容体機能の調節方法。

43. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするインスリン分泌調節、血糖低下または膵 β 細胞保護方法。

15 44. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする糖尿病、耐糖能障害、ケトーシス、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防または治療方法。

20 45. 核内受容体 P P A R 制御剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

46. 核内受容体 P P A R に関連する疾患の予防または治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

25 47. 脂質代謝異常症もしくはその続発症、動脈硬化性疾患もしくはその続発症、糖尿病、または耐糖能不全の予防または治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

48. 高密度リポタンパクーコレステロール上昇剤、トリグリセリド低下剤、低密度リポタンパクーコレステロール低下剤または動脈硬化巣の進展抑制剤を製造

するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

49. GPR40 受容体機能調節剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

5 50. インスリン分泌調節剤、血糖低下剤または膵 β 細胞保護剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

51. 糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性症候群、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリノーマ、脂肪毒性または癌の予防または治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

10

1/4

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Furan or Thiophene Derivatives and Their Use

<130> 3092W00P

<150> JP 2002-261873

<151> 2002-09-06

<150> JP 2003-185241

<151> 2003-06-27

<160> 12

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PARD-U

<400> 1

aacggtacct cagccatgga gcagcctcag gagg 34

<210> 2

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PARD-L

<400> 2

taagtcgacc cgtagtagta tgccttgta gatc 34

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

2/4

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer XRA-U

<400> 3

ttagaattcg acatggacac caaacatttc ctg 33

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer XRA-L

<400> 4

cccctcgagc taagtcattt ggtgcggcgc etc 33

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PPRE-U

<400> 5

tcgacagggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag 36

<210> 6

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PPRE-L

<400> 6

tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt cccctg 36

<210> 7

3/4

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer TK-U

<400> 7

cccagatctc cccagcgtct tgcattg 28

<210> 8

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer TK-L

<400> 8

tcaccatggt caagcttcta agcgggtc 28

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PAG-U

<400> 9

gtgggtaccg aatgaccat ggttgacaca gag 33

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PAG-L

4/4

<400> 10

ggggtcgacc aggactctct gctagtacaa gtc 33

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PAA-U

<400> 11

aaaggatccc gcgatggtgg acacagaaag ccc 33

<210> 12

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer PAA-L

<400> 12

cccgatcgact cagtacatgt ccctgtagat ctc 33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D307/68, 307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06, 413/06, A61K31/341, 31/343, A61P3/06, 3/10, 1/14, 1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D307/68, 307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06, 413/06, A61K31/341, 31/343, A61P3/06, 3/10, 1/14, 1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|---------------------------------|
| X | LAPINA, I.M. et al., "Acylation of amino acids with francarb oxylic acid chlorides", Russian Journal of General Chemistry, 2001, Vol.71, No.9, pages 1479 to 1483; in particular, table 1 | 1-6,8,10,11, 13,14,16,18, 26,28 |
| X | ALZEER, J. et al., "Phenyl β -Methoxyacrylates: A New Antimalarial Pharmacophore", Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol.43, No.4, pages 560 to 568; in particular, compounds 18, 33 | 1,5,6,8,10, 11,16,29,30 |
| P,X | WO 02/092590 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 21 November, 2002 (21.11.02), (Family: none) | 1-37,45-51 |
| P,X | WO 03/000649 A1 (WYETH, JOHN, AND BROTHER LTD.), 03 January, 2003 (03.01.03), (Family: none) | 1-37,45-51 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 October, 2003 (14.10.03)

Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P,X | WO 03/059875 A2 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.), 24 July, 2003 (24.07.03), (Family: none) | 1-37,45-51 |
| P,X | WO 02/100403 A1 (ELI LILLY AND CO.), 19 December, 2002 (19.12.02), In particular, compounds 156, 159 (Family: none) | 1-37,45-51 |
| Y | WO 02/059098 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 01 August, 2002 (01.08.02), & EP 1349843 A1 | 1-37,45-51 |
| Y | WO 02/14291 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), & EP 1310494 A1 | 1-37,45-51 |
| Y | WO 99/46232 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 September, 1999 (16.09.99), & EP 1067109 A1 | 1-37,45-51 |
| A | WO 02/057783 A2 (GLAXO GROUP LTD.), 25 July, 2002 (25.07.02), (Family: none) | 35 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38-44
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15-28 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 29-37 and 45-51
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11308

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/00, 5/48, 25/02, 27/02, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/00, 5/48, 25/02, 27/02, 43/00


Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No. I-2 of continuation of first sheet (1)

The term "prodrug" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds and medicines of the invention unclear.

Consequently, claims 29-37 and 45-51 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

| | | |
|---|--|---|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D307/68, 307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06, 413/06, A61K31/341, 31/343, A61P3/06, 3/10, 1/14, 1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00, 15/00, 5/48, 25/02, 27/02, 43/00, | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D307/68, 307/54, 307/42, 307/80, 417/12, 405/12, 409/12, 417/06, 413/06, A61K31/341, 31/343, A61P3/06, 3/10, 1/14, 1/18, 9/10, 13/12, 17/00, 19/02, 9/12, 25/28, 35/00, 37/00, 15/00, 5/48, 25/02, 27/02, 43/00, | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | LAPINA, I. M. et. al., "Acylation of amino acids with francarb oxylic acid chlorides", Russian Journal of General Chemistry ", 2001, Vol. 71, No. 9, p1479-1483 特に、Table 1 | 1-6, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 26, 28 |
| X | ALZEER, J. et. al., "Phenyl β -Methoxyacrylates: A New Antim alarial Pharmacophore", Journal of Medicinal Chemistry", 199 9, Vol. 43, No. 4, p560-568 特に、化合物18, 33 | 1, 5, 6, 8, 10, 1 1, 16, 29, 30 |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | |
| 国際調査を完了した日 14.10.03 | | 国際調査報告の発送日 04.11.03 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世  電話番号 03-3581-1101 内線 3492 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| P, X | WO 02/092590 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002. 11. 21, ファミリーなし | 1-37, 45-51 |
| P, X | WO 03/000649 A1 (WYETH, JOHN, AND BROTHER LTD.), 2003. 01. 03, ファミリーなし | 1-37, 45-51 |
| P, X | WO 03/059875 A2 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S. P. A.) 2003. 07. 24, ファミリーなし | 1-37, 45-51 |
| P, X | WO 02/100403 A1 (ELI LILLY AND CO.) 2002. 12. 19, ファミリーなし, 特に化合物156及び159 | 1-37, 45-51 |
| Y | WO 02/059098 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002. 08. 01, & EP 134 9843 A1 | 1-37, 45-51 |
| Y | WO 02/14291 A1 (日本ケミファ株式会社) 2002. 02. 21, & EP 131 0494 A1 | 1-37, 45-51 |
| Y | WO 99/46232 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999. 09. 16, & EP 106 7109 A1 | 1-37, 45-51 |
| A | WO 02/057783 A2 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002. 07. 25, ファミリーなし | 35 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 38-44 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲15-28の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☒ 請求の範囲 29-37, 45-51 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第I欄2. について

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲29-37, 45-51並びに明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)